ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE
ANNÉE 1972 N° 45

LA PERFUSION DU BLOC DUODENO-PANCREATIQUE ISOLE : ASPECTS HEMODYNAMIQUES ET SECRETOIRES

THÈSE

POUR LE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

Diplôme d'Etat

Présentée et soutenue publiquement en juin 1972

devant

L'UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER DE TOULOUSE

par

DRAPÉ Jacques, Maurice, Alfred

Né le 4 février 1943 à Paris (12eme)

JURY :

Président : *M. RIBET, Professeur à l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

Assesseurs { *M. RUCKEBUSCH, Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse*
M. Van HAVERBEKE, Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Impression et brochage, Mme Monique Casta
2 bis, rue de l'Esquile - 31 TOULOUSE

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1972 N° 45

LA PERFUSION DU BLOC DUODENO-PANCREATIQUE ISOLE : ASPECTS HEMODYNAMIQUES ET SECRETOIRES

THÈSE

POUR LE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

Diplôme d'Etat

Présentée et soutenue publiquement en juin 1972

devant

L'UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER DE TOULOUSE

par

DRAPÉ Jacques, Maurice, Alfred

Né le 4 février 1943 à Paris (12eme)

JURY :

Président : M. RIBET, Professeur à l'Université Paul-Sabatier de Toulouse

Assesseurs { *M. RUCKEBUSCH, Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse*
M. Van HAVERBEKE, Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Impression et brochage, Mme Monique Casta
2 bis, rue de l'Esquile - 31 TOULOUSE

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

LA PERFUSION DU BLOC DUODENO-PANCREATIQUE ISOLE : Aspects hémodynamiques et sécrétoires.

MINISTERE DE L'AGRICULTURE

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE T O U L O U S E

-.-

Directeur..... M. FLORIO
Directeurs honoraires..... MM. PONS
DARRASPEN
Professeur honoraire..... M. LOMBARD

PERSONNEL ENSEIGNANT

CHAIRE DE PHARMACIE ET TOXICOLOGIE
- Professeur titulaire..... M. GODFRAIN
- Maître-Assistant..... Mme. BURGAT-SACAZE
Pharmacie et Toxicologie

CHAIRE DE PHYSIQUE ET CHIMIE BIOLOGIQUES ET MEDICALES
- Professeur titulaire..... M. RICO
Physique biologique et médicale,
Chimie biologique et médicale.

CHAIRE D'ANATOMIE DES ANIMAUX DOMESTIQUES
- Professeur titulaire..... M. PAVAUX
Anatomie,descriptive, Extérieur,
Anatomie appliquée. Teratologie.

CHAIRE DE PHYSIOLOGIE ET THERAPEUTIQUE
- Professeur titulaire..... M. RUCKEBUSCH
- Maître de Conférences, non Chef de Service..... M. FARGEAS
Physiologie, Thérapeutique et Pharmacodynamie.

CHAIRE D'HISTOLOGIE - ANATOMIE PATHOLOGIQUE
- Professeur titulaire..... M. VAN HAVERBEKE

- Maître de Conférences, non Chef de Service, Professeur sans Chaire..... M. CABANIE
- Maître-Assistant..... M. MAGNOL

Histologie, Embryologie, Anatomie pathologique.

CHAIRE D'HYGIENE ET INDUSTRIE DES ALIMENTS D'ORIGINE ANIMALE

- Professeur titulaire..... M. LABIE
- Maître-Assistant..... M. KECKMOUTTE

Hygiène, Inspection, Contrôle et Technologie des Denrées alimentaires d'origine animale.

CHAIRE DE PARASITOLOGIE ET MALADIES PARASITAIRES

- Professeur titulaire..... M. BRIZARD
- Maître-Assistant agrégé..... M. DORCHIES

Zoologie appliquée, Parasitologie externe, Parasitologie interne, Clinique.

CHAIRE DE SEMIOLOGIE ET PATOLOGIE MEDICALE DES EQUIDES ET CARNIVORES

- Professeur titulaire..... M. FLORIO
- Professeur sans Chaire..... M. LESCURE
- Maître-Assistant..... M. GUELFI

Sémiologie et Pathologie médicale des Equidés et Carnivores. Législation vétérinaire et Déontologie, Clinique.

CHAIRE DE PATHOLOGIE MEDICALE DU BETAIL ET DES ANIMAUX DE BASSE-COUR.

- Professeur titulaire..... M. TOURNUT
- Professeur sans Chaire..... M. ESPINASSE
- Maître-Assistant..... M. BEZILLE

Sémiologie et Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour. Clinique, Clinique ambulatoire.

CHAIRE DE PATHOLOGIE CHIRURGICALE

- Professeur titulaire..... M. CAZIEUX

Propédeutique et Sémiologie chirurgicale, Technique chirurgicale, Pathologie chirurgicale.

CHAIRE DE PATHOLOGIE DE LA REPRODUCTION.

- Professeur titulaire..... M. BERTHELON
- Professeur sans Chaire..... M. ROYAL

Sémiologie et Propédeutique, Pathologie de la reproduction, Obstétrique, Clinique.

CHAIRE DE MALADIES CONTAGIEUSES - ZOONOSES - LEGISLATION SANITAIRE

- Professeur titulaire..... M. SAURAT
- Maître-Assistant Agrégé..... M. CHANTAL

Maladies contagieuses, Zoonoses, Législation sanitaire.

CHAIRE DE PATHOLOGIE GENERALE - MICROBIOLOGIE - IMMUNOLOGIE

- Professeur titulaire..... M. LAUTIE
- Maître-Assistant..... M. MEIGNIER

Microbiologie, Immunologie, Pathologie générale.

CHAIRE DE ZOOTECHNIE ET ECONOMIE RURALE

- Professeur titulaire..... M. QUEINNEC
- Maître-Assistant..... M. DARRE

Ethnologie, Génétique appliquée, Hygiène générale, Zootechnie, Elevage, Economie générale et des productions animales.

CHAIRE D'ALIMENTATION

- Professeur titulaire..... M. FALIU
- Maître de Conférences, non Chef de Service..... M. GRIESS

Botanique appliquée et Bromatologie, Agronomie, Alimentation.

COURS COMPLEMENTAIRES - CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Antibiothérapie des Maladies infectieuses.....	M. MONNIER
Aspect médical des Zoonoses;.....	M. ARMENGAUD
Energétique.....	M. LABOUCHE
Initiation à l'Informatique biomédicale.....	M. FERNET
Agronomie.....	M. COMBRET
Métabolismes.....	M. RAYNAUD

La Faculté et l'Ecole déclarent n'être pas responsables des opinions émises par les candidats (délibération de la Faculté en date du 10 mai 1891, et du Conseil de l'Ecole, en date du 13 juin 1924).

A ma femme,
en gage de mon amour.

A mes enfants.

A mon père, à ma mère,
en témoignage de tendresse
et de reconnaissance.

A la mémoire de marraine.

A mes frère et soeur,
beaux-frères et belle-soeur.

A tous ceux qui me sont chers.

A notre Président de Thèse :

MONSIEUR LE PROFESSEUR A.RIBET
Professeur à l'Université Paul Sabatier.
Médecin des Hôpitaux.

En nous donnant le privilège de participer à d'intéressants travaux de recherches, vous nous avez apporté un nouveau témoignage du lien qui nous unit.

Trouvez ici le témoignage de notre affectueux et respectueux attachement.

A notre Jury de thèse :

MONSIEUR LE PROFESSEUR Y.RUCKEBUSCH

En témoignage de notre profond respect et de notre reconnaissance pour l'accueil bienveillant que vous nous avez réservé.

MONSIEUR LE PROFESSEUR VAN HAVERBEKE

que nous remercions d'avoir bien voulu faire partie de notre jury de thèse.

Hommages respectueux.

A Monsieur le Professeur LAUTIE
Chevalier de l'Ordre National du Mérite.

Nous vous remercions de l'accueil chaleureux que vous nous avez toujours réservé.

Vos conseils sont toujours pour nous le meilleur des encouragements.

Soyez assuré de notre profond respect.

A Monsieur le Docteur PASCAL
Ancien Chef de Clinique
Chargé de cours à la Faculté.

La précision et la vigueur de votre esprit scientifique, l'étendue de vos connaissances ont forcé notre admiration.

Nous vous remercions de nous avoir largement prodigué vos conseils si précieux.

La plupart des conclusions de ce travail ne sont que l'émanation de votre pensée.

Soyez assuré de notre profonde et respectueuse reconnaissance.

A toute l'équipe du groupe de recherche de Pathologie.

A Monsieur le Docteur GIRAUD
Vétérinaire.

Nous vous remercions de tout ce que
vous nous avez appris.

Nous vous renouvelons notre joie de
voir s'unir nos destinées professionnelles.

Soyez assuré de notre dévouement et de
notre profond attachement.

A tous nos confrères et amis
qui nous ont appris et fait aimer
notre métier.

PREMIERE PARTIE

LE PANCREAS ISOLE

INTRODUCTION

La complexité des phénomènes physiologiques explique l'intérêt des montages qui permettent d'individualiser les mécanismes intervenant au niveau des différents organes.

La circulation extra corporelle (C.E.C.) est une méthode permettant la reproduction artificielle de la mécanique cardiaque et de la fonction respiratoire tout en respectant les conditions biologiques, d'où le nom de "coeur poumon artificiel" employé parfois pour désigner cette technique qui permet d'assurer les besoins tissulaires d'un organe.

L'intérêt de cette méthode dépasse le cadre de la physiologie. Les récentes acquisitions en C.E.C. sont dues à son utilisation en chirurgie intra cardiaque et plus récemment encore lors de la transplantation d'organes.

Nous envisageons dans une première partie une application bien particulière de la C.E.C. du pancréas isolé.

Dans la seconde partie nous examinerons les corrélations entre l'hémodynamique et la sécrétion pancréatique externe et tout particulièrement le rôle de la sécrétine et de l'histamine.

CHAPITRE I

REVUE DE LA LITTERATURE

A - TECHNIQUE DU PANCREAS ISOLE

1. Historique

En 1868 Ludwig et Schmidt (81) sont les premiers auteurs à décrire un appareil pour la perfusion d'organes isolés.

En 1926 Babkin et Starling emploient les perfusions de pancréas isolé pour vérifier l'action de la sécrétine sur la sécrétion pancréatique externe chez le chien (8). En 1946, Long décrit un appareil pour l'étude du pancréas isolé de rat (79), qui est une amélioration de celui mis au point par le même auteur en 1939. Cette technique sera employée par Anderson et Long (4) pour observer les effets de l'hyperglycémie sur la sécrétion d'insuline, puis par Grodsky pour étudier les relations entre les quantités d'hydrate de carbone et la sécrétion d'insuline(55).

En 1966, Sussman (109) reprend ces expériences avec l'appareil mis au point par Miller pour les perfusions de foie de rat. Auparavant, Mehnert et Schaffer étudient la sécrétion d'insuline sur le pancréas isolé de chien (87), et Sevier met en évidence la synthèse de l'insuline au cours d'une perfusion de pancréas isolé (107).

Les perfusions de pancréas isolé ont servi également à l'étude de la sécrétion pancréatique externe. Nardi en 1963, décrit une méthode de perfusion du pancréas isolé et réalise une étude approfondie de la sécrétion pancréatique externe (89). Ichikawa reprend ce

montage pour vérifier l'absence d'altération morphologique au cours des premières heures de perfusion (68). Case en 1966 réalise des perfusions de pancréas isolé de chat avec des solutions salines pour étudier la sécrétion hydro-électrolytique (27). En 1968, Hermon-Taylor décrit une méthode en vue de l'essai de quelques hormones digestives (61).

La même année, Grenier réalise un montage de circulation extra-corporelle du massif duodéno-pancréatique avec lequel il étudie les sécrétions externes et internes et également une étude métabolique et une étude en microscopie électronique (53).

Plus récemment Ritchie (99) et Rao (95) étudient les perfusions d'organes isolés et particulièrement du pancréas (Rao)(95) pour des travaux de Physiologie. Enfin, Draznin et Solassol emploient cette méthode de circulation extra-corporelle pour la conservation du pancréas en vue de sa transplantation (108).

---

2. Rappels Anatomiques

a) - La vascularisation du pancréas chez le chien

Le pancréas est irrigué par trois branches artérielles:

- une petite branche de l'artère mésentérique supérieure:

  l'artère pancréatico duodénale inférieure qui draîne la tête du pancréas,

- quelques rameaux de l'artère splénique pour une portion de la queue du pancréas,

- enfin la plus importante : l'artère pancréatico duodénale supérieure.

Eichelter et Schenk (41) après injection d'un produit de contraste dans cette artère observent par radiographie une dissémination du produit dans toute la glande. Selon Burton-Optiz (25) les deux tiers de la glande seraient irrigués par cette artère.

Le retour veineux est assuré par la veine pancréatico-duodénale qui draîne la majeure partie de la glande. En fait, selon Bennet et Still(16) son débit correspond à une fois et demi celui du pancréas.

b) - Les canaux pancréatiques du chien

Selon Bottin (20) et Nielsen (90), il existe chez le chien dans 80% des cas deux canaux excréteurs:

- un canal principal (canal de Santorini ou canal accessoire de l'homme) qui draîne la presque totalité de la glande,

- un canal accessoire (canal de Wirsung de l'homme) extrêmement ténu qui aboutit selon Bottin :

  - dans 60% des cas dans la papille hépatique (pas d'ampoule de Vater vraie chez le chien,

  - dans 40% directement dans le duodénum.

Il existe de nombreuses anastomoses entre les deux canaux.

Dans les autres cas (20% environ) Nielsen observe soit un seul canal, soit trois canaux. Nous retiendrons qu'il existe chez le chien un canal principal et un canal accessoire extrêmement ténu et entre eux de nombreuses anastomoses.

---

3. Technique chirurgicale

a) - Choix de l'espèce animale

En fonction de diverses expérimentations les auteurs qui utilisent le pancréas isolé s'adressent principalement à quatre espèces animales : le rat, le lapin, le chat, le chien.

Nous citerons le pancréas du porc. Bien qu'il ne soit pas utilisé en tant qu'organe isolé une particularité mérite d'être mentionnée. Selon Hickson le pancréas de porc est cinq à dix fois plus sensible à la sécrétine que celui du chien (62).

. le rat

Il est difficile dans cette espèce d'isoler le pancréas seul [Sussman (109)]. On s'adresse généralement au bloc duodéno pancréatique (109) ou même à l'ensemble pancréas-duodénum-estomac-rate (4,55,34).

De plus au cours des perfusions le débit est très limité (5ml/mn) rendant difficiles les prélèvements. Enfin, devant le faible volume sanguin on est obligé d'avoir recours à des milieux artificiels.

. le lapin

Le pancréas de lapin s'étale diffus et très mince. Cette particularité anatomique a été mise à profit pour effectuer des montages sans perfusions vasculaires le pancréas étant simplement placé dans une solution saline très oxygénée. (100)(66).

. Le chat n'a été employé que, à notre connaissance, par Case (26)(27)(28). Signalons l'absence de sécrétion basale chez le chat.

. Le chien

Le chien est l'espèce la plus fréquemment utilisée. Le pancréas est en effet relativement facile à prélever et à perfuser. Le volume sanguin est en outre suffisant pour les dosages.

b) - Type de préparation

Nous avons vu que l'on pouvait faire appel au pancréas seul ou à l'ensemble pancréas-duodénum-estomac-rate, mais le plus souvent les différents auteurs prélèvent le bloc duodéno-pancréatique. Il existe, en effet, entre le pancréas et le duodénum de nombreuses anastomoses. Les rapports entre ces deux organes au niveau de la tête du pancréas son si intimes qu'il est très difficile de les séparer sans provoquer de graves lésions du pancréas.

Cependant récemment certains auteurs utilisent des préparations de pancréas seul (95).

c) - Prélèvement de l'organe

Pendant le prélèvement de l'organe, la vascularisation du pancréas doit être maintenue jusqu'à ce que les cathéters soient introduits dans les branches artérielles et veineuses. L'ischiémie ne doit en aucun cas dépasser trois minutes (53),(108),(88).

Si la branche veineuse est toujours constituée par la veine porte, la branche artérielle varie selon les auteurs. Babkin et Starling introduisent leur canule dans l'artère pancréatico-duodénale(8). Hermon-Taylor cathétérise l'artère mésentérique supérieure et l'artère splénique (61). Enfin, Grenier ainsi que Nardi, prennent un segment d'aorte contenant le tronc coeliaque

et l'artère mésentérique supérieure (53,88).

Nous envisagerons dans un autre chapitre l'intérêt des méthodes qui respectent la totalité de la vascularisation du pancréas.

---

4. Les appareils

Nous avons vu que les problèmes posés par la C.E.C. étaient la suppléance de la mécanique cardiaque et de la fonction respiratoire. Dans les C.E.C.actuelles, le maintien de la circulation est assuré par une pompe et celui de la respiration par un oxygénateur. Les premières C.E.C. n'employaient pas toujours des éléments artificiels. C'est ainsi que Babkin et Starling emploient une préparation de coeur-poumon isolé sur un autre animal (8), l'organe étudié étant branché sur l'artère brachio-céphalique de cette préparation. Cette méthode décrite en 1912 par Knowtton et Starling (74) puis par Patterson et Starling (92) pour l'étude du coeur isolé sera plusieurs fois employée à l'Institut de Physiologie de Londres pour étudier d'autres organes : rein, coeur. Malgré ses imperfections cette préparation permet d'avoir un sang artériel de composition connue, sous pression, débit et température désirés.

a) - Suppléance de la mécanique cardiaque : la pompe

Le premier problème est le maintien d'une circulation; pour cela on intègre dans le circuit un élément moteur : la pompe qui devra répondre à deux critères :

- assurer un débit suffisant,

- donner le traumatisme le plus minime possible.

Il existe un très grand nombre de pompes mais nous ne ferons ici que schématiser leurs principes en les rattachant à deux groupes :

- les pompes discontinues,

- les pompes continues.

Il faut toutefois mettre à part les premières pompes utilisées par Ludwig et Schmidt (81) puis par Brodie (22) qui sont simplement actionnées par un piston. Mais le brassage du sang provoque un traumatisme trop important.

. les pompes discontinues comportent un système de valves assurant un remplissage sous basse pression à valves ouvertes puis la chasse à haute pression. La caractéristique de ce type est l'analogie de fonctionnement physiologique du coeur (diastole-systole).

Le type en est les pompes à membrane (Dale-Schuster) (35) dans lesquelles un réservoir élastique contenant le sang plonge dans un milieu gazeux ou liquide dont les variations de pression déterminent l'expansion (admission) puis la rétraction (chasse) de ces réservoirs.

L'avantage est l'obtention d'un débit rythmé relativement identique au "Flot" physiologique. Mais nous signalerons trois inconvénients :

- l'existence de valvules est à l'origine de traumatismes sanguins,

- la chambre de remplissage réduite ne permet que des débits modestes,

- ces pompes sont souvent complexes donc difficiles à nettoyer.

. les pompes continues ne présentent aucun jeu de valve. L'élément moteur de la pompe assure une compression dynamique extrinsèque.

Nous distinguerons deux types :

* Les pompes à doigts : "finger-pump" (89)

Le tube élastique dans lequel circule le sang est écrasé successivement et de proche en proche par des doigts métalliques qui assurent une propulsion à sens unique.

* Les pompes à galets (53,61).

Le tube contenant le sang est écrasé par la rotation de trois ou quatre galets.

Ces pompes par leur absence de valves et par la compression extrinsèque sont beaucoup moins traumatisantes. De plus leur débit est pratiquement illimité (85).

Ce type de pompes, simples, efficaces et peu traumatisantes, est le plus employé.

Ainsi nous venons de voir qu'il était possible de reproduire artificiellement la mécanique cardiaque, mais encore faut-il que le sang ainsi transporté soit qualitativement valable, en particulier que le sang artériel soit convenablement oxygéné.

b) - Suppléance de la fonction respiratoire : les oxygénateurs

- L'oxygénation naturelle est la méthode utilisée

dans la préparation du coeur-poumon isolé de Bakin et Starling (8).

- L'oxygénation chimique n'est pas, à notre connaissance, sortie du domaine expérimental (19)(2).

- L'oxygénation de type mécanique est la plus souvent utilisée.

Basés sur le principe de la mise en contact du sang veineux avec l'oxygène, on peut distinguer trois groupes d'oxygénateurs de type mécanique :

- l'oxygénateur par barbotage ou dispersion,
- l'oxygénateur par étalement ou à film,
- l'oxygénateur par diffusion à travers une membrane.

1 - Les oxygénateurs par barbotage (Type de Wall) utilisé pour la C.E.C. du pancréas isolé par Hermon-Taylor (61). Un jet d'oxygène pulvérisé assure le barbotage du gaz dans un volume de sang veineux. La surface d'oxygénation est représentée par la surface des bulles d'oxygène. L'oxygénation est d'autant meilleure que les bulles sont plus petites et plus nombreuses.

Ses avantages sont sa simplicité, son efficacité (oxygénation de 95%), son inocuité: très faible altération (85).

Son inconvénient majeur réside dans l'existence de bulles nombreuses nécessitant un débullage très soigné du sang.

2 - Les oxygénateurs par étalement ou à film

Le sang est ici étalé en couche mince dans une atmosphère oxygénée. Nous décrirons deux types :

- à surface d'élament fixe : les écrans,

- à surface d'étalement mobile : les disques.

▾ Les oxygénateurs à écrans:

Le film sanguin s'étale par ruissellement sur une surface fixe. L'inconvénient est leur faible débit.

▾ Les oxygénateurs à disques:

La surface d'étalement est constituée par des disques mobiles assurant l'étalement du sang par la force centrifuge. La surface d'étalement change à chaque rotation. Ainsi apparaît la notion de débit d'oxygénation réglable. Le plus utilisé actuellement semble être l'oxygénateur de Kay-Gross (42). L'hémolyse est un peu plus importante que dans les oxygénateurs à écrans. De plus l'oxygénation est très importante : 100% et même plus (d'où la possibilité d'oxygène dissous). Toutefois il s'agit là d'un excellent appareil qui permet d'obtenir rapidement une très bonne oxygénation, de plus on a la possibilité d'accroître le débit par augmentation de la vitesse de rotation. Par leur sécurité et leur simplicité de montage les oxygénateurs sont les plus couramment employés dans les C.E.C. de pancréas isolé (88)(53).

3 - Les oxygénateurs par diffusion (oxygénateurs à membrane)

Basés sur la possibilité de diffusion de l'oxygène à travers une membrane (généralement en Téflon), ce type tend à reproduire in vivo les conditions d'échange gazeux existant au niveau de l'alvéole pulmonaire. Son utilisation nécessite un grand nombre de membranes réalisant ainsi un montage complexe et long. Il est peu utilisé en physiologie.

Nous venons ainsi d'examiner les deux aspects les plus importants de la C.E.C.: suppléance de la mécanique cardiaque et de la fonction respiratoire; mais pour respecter les conditions biologiques et pour mener à bien une C.E.C. de pancréas isolé d'autres éléments sont disposés sur le circuit.

c) - Autres appareils

- Un échangeur thermique qui compense les pertes caloriques se produisant sur le circuit et qui permet d'obtenir une température voisine de 38°C au niveau de l'organe.

- Un filtre, un réservoir, un débulleur.

Enfin un certain nombre d'appareils sont placés en dérivation sur le circuit pour maintenir et enregistrer les principales constantes biologiques : pression, pH, pO2, pCO2, température. Tous ces éléments sont reliés entre eux par des tubulures en matières plastiques siliconées.

---

5. Les liquides de perfusion

Rothmann et Brooks puis Hubel décrivent une méthode d'étude du pancréas isolé sans perfusion vasculaire, le pancréas étant simplement placé dans une solution saline très oxygénée (100,66). Mais nous avons vu que cette possibilité est due aux particularités anatomiques du pancréas de lapin. Généralement on s'adresse à des perfusions vasculaires de sang ou de milieux artificiels.

a) - Les milieux artificiels

Ce sont des solutions salines (solution de Kreb's Ringer par exemple (109) auxquelles on ajoute certains composants afin de se rapprocher des conditions physiologiques: dextran B par exemple (26). Sussmann et Grodsky utilisent des milieux artificiels pauvres en globules rouges (100) (55). Ces solutions sont oxygénées et on ajoute en cours d'expérience du glucose et des bicarbonates.

Ces milieux artificiels sont utilisés pour des espèces où le volume sanguin est insuffisant (rat par exemple).

b) - Le sang

Dans les C. E. C. de pancréas de chien le liquide de perfusion est constitué de sang autologue (Hermon-Taylor) (61) ou plus généralement homologue, fraîchement recueilli et hépariné. Certains auteurs utilisent du sang dilué (Rao) (95).

On réalise de fréquents prélèvements afin de maintenir les différentes constantes biologiques dans des normes "physiologiques"

---

6. Fonctionnement du Système de Circulation Extra-Corporelle

a) - Variables hémodynamiques

En début de perfusion débit et pression sont ajustés à des valeurs voisines de celles mesurées au niveau de l'organe in situ. Selon Grenier la pression au niveau du

tronc coeliaque est de 95 mm Hg (53). Pour les C.E.C. de pancréas on choisit généralement une pression voisine de 80 mm Hg. Le débit est de 10-20 ml/mm au niveau du pancréas non stimulé (50)(7). Signalons l'existence au début de la perfusion d'un blocage circulatoire qui se manifeste par une élévation de pression et une diminution de débit (53)(61). Ce phénomène est d'ailleurs observé au cours de perfusion d'autres organes (73). Condon pense à un principe vasoconstricteur dont la présence est suggérée par les observations suivantes :(33)

- Aucune perturbation hémodynamique n'est signalée lors de perfusions de solutions artificielles ou des perfusats contenant des erythrocytes préalablement lavés.

- Ces modifications sont moindres lorsque le sang est laissé quelques heures à température ambiante (destruction de ce principe ?)

b) - Hémolyse

L'utilisation de tubulures et de récipients siliconés limite la dégradation mécanique du sang (39).

L'hématocrite reste généralement proche de la valeur normale (45,5% chez le chien). Cependant après adjonction d'une solution de dextrose à 5% Nardi utilise un sang ayant un hématocrite de 20 à 25% (88)(89)

c) - Oxygénation

Une bonne oxygénation au niveau de l'organe perfusé est nécessaire pour obtenir des conditions expérimentales convenables.

Les perfusions de plasma artificiel sans érythrocytes ne semblent pas pouvoir transporter les quantités d'oxygène suffisantes pour un métabolisme cellulaire normal (53).

Au cours des expérimentations effectuées avec du sang les différences importantes entre les saturations d'oxygène du sang veineux et du sang artériel rendent compte d'une bonne oxygénation tissulaire.

L'oxygénation se fait par apport d'oxygène pur ou plus souvent d'un mélange de 95% d'oxygène et de 5% de gaz carbonique. Le débit d'oxygène est réglé en fonction des valeurs des pO2 et pCO2, au niveau du sang artériel et veineux.

d) - pH

On observe une légère acidose qui tend à s'accentuer au cours de la perfusion (53)(61).

L'adjonction d'une solution de bicarbonate dans la perfusion conserve le pH dans des valeurs normales.

B - VALEUR FONCTIONNELLE DU PANCREAS ISOLE

1. Aspect macroscopique

Pendant les premières heures de perfusion, l'aspect du pancréas reste identique à celui observé sur l'animal vivant. La coloration est normale et sur les préparations du duodéno-pancréas le duodénum est animé de mouvements péristaltiques (53)(88)(61)(8).

Après trois heures de perfusion apparaît un oedème suivi vers la quatrième heure d'un piqueté hémorragique, vers la huitième heure on observe un infarcissement de tout l'organe (108).

2. Aspect microscopique

Grenier (53) puis Ichikawa (68) étudient les modifications histologiques provoquées par différentes stimulations (pancréozymine et sécrétine en particulier). En préliminaire à ces études ils cherchent à savoir si l'organe perfusé conserve des structures normales pendant les premières heures de perfusion. Ces auteurs n'observent aucun changement significatif dans la structure intime du pancréas perfusé (microscopie optique ou électronique).

3. Production de suc pancréatique

On observe au début de la perfusion une sécrétion en dehors de toute stimulation, mais ce débit initial est inconstant (61). Le suc recueilli a une composition identique à celui que l'on obtient sur l'animal vivant.

L'injection de sécrétine dans la branche artérielle est suivie d'une augmentation prolongée du débit sécrétoire. De même l'injection de pancréozymine induit une augmentation du débit de courte durée mais la concentration enzymatique s'élève. Les réponses sont identiques à celles observées in vivo.

Rappelons que les premières perfusions de pancréas isolé de Babkin et Starling sont employées pour vérifier l'action de la sécrétine sur la sécrétion pancréatique externe (8). Pour montrer la valeur fonctionnelle du pancréas perfusé, Nardi (88) introduit dans le perfusat de la tyrosine marquée au 14 C. Il note une décroissance exponentielle de la radioactivité du suc pancréatique. Des résultats analogues sont décrits par Grenier (51) après injection de leucine H3.

Cette production du suc pancréatique n'est valable

que dans les premières heures de perfusion. En effet, selon Solassol, après quatre heures de perfusion le suc devient hémorragique et l'on note une acidose du liquide pancréatique, un effondrement de la sécrétion enzymatique et une inversion de la concentration chlore-bicarbonates. Ces faits traduisent un épuisement et une destruction des acinis glandulaires (108).

4. Consommation d'oxygène

Les pressions partielles d'oxygène au niveau du sang artériel sont toujours supérieures à celles du sang veineux tandis que les pressions partielles de gaz carbonique du sang veineux augmentent en cours de perfusion.

Nardi comparant la consommation d'oxygène au niveau du pancréas in vivo et du pancréas perfusé, note une consommation moyenne de 1,57 ml/mn sur l'animal vivant anesthésié pour une consommation de 1,29 ml/mn sur le pancréas perfusé (88).

5. Transplantation du pancréas après perfusion

Il s'agit là, en théorie, du meilleur moyen d'apprécier l'état fonctionnel d'un organe isolé et conservé. Ces transplantations sont décrites par Grenier (51) et par Solassol (108). En l'absence de traitement immunodépresseur et de groupage tissulaire, le temps de survie avant la première crise de rejet est suffisant pour mesurer la valeur fonctionnelle de l'organe. Dans ces perfusions en normothermie Solassol note une récupération fonctionnelle jusqu'au cinquième jour (premiers signes de rejet)(108).

C - LA MESURE DU DEBIT SANGUIN PANCREATIQUE

Nous nous limiterons aux seules méthodes utilisées au niveau du pancréas en vue de répondre aux deux questions suivantes:

- la méthode envisagée tient-elle compte de la totalité ou partie seulement de la vascularisation du pancréas,

- quel est l'objet de la mesure, quelles sont ses relations avec un facteur hémodynamique.

Dans ce cas :

. la grandeur mesurée est en volume, il s'agit là d'une méthode directe. On recueille un volume V pendant un temps t. Le débit est alors $D = \frac{V}{t}$.

En fait on utilise des procédés indirects. L'objet de la mesure est alors une grandeur G reliée au débit D par une relation D = F (G). Cette relation peut être établie mathématiquement. D est alors obtenu par le calcul. S'il n'existe pas de relation mathématique, D est obtenu par étalonnage.

C'est ainsi que l'on peut envisager :

. la vitesse de circulation (instantanée ou moyenne),
. l'extraction des isotopes par un organe.

Ces différentes méthodes nous donnent des indications sur le débit mais d'autres grandeurs hémodynamiques peuvent être déterminées :

- une vaso motricité,
- des mesures de pression.

Nous voyons donc apparaître une cause d'erreur importante inhérente à la méthode elle-même: "l'erreur de méthode".

1. Méthodes indirectes

a) Les variations de débit sanguin sont déduites des variations de la pression systémique

Heidenhain (58) en 1875 fait varier la pression au niveau de la carotide et note lors d'une diminution de cette pression une chute de la sécrétion pancréatique externe; inversement une élévation de la pression s'accompagne d'une augmentation de sécrétion.

Des observations analogues sont faites par Pavlov(1893)(94) par compression de l'aorte et par May (1904)(86) après stimulation par la sécrétine.

En fait ces travaux du début du siècle sont basés sur l'hypothèse suivante : des variations de la pression systémique s'accompagnent de variation de pression dans le même sens au niveau des vaisseaux splanchniques. En fait cette hypothèse ne sera pas retenue par la suite, une augmentation de pression systémique pouvant s'accompagner aussi bien d'une augmentation que d'une diminution de la pression au niveau des vaisseaux splanchniques.

b) La pléthysmographie

Cette méthode employée par François Franck et Hallion (1896)(43), Anrep (1916)(5) Gayet et Guillaumie (1930)(47) permet de mesurer les variations de volume d'un organe. Ces auteurs assimilent une augmentation de volume de la glande à une vasodilatation.

c) La transillumination

Décrite par Holton et Jones (1960)(65) et reprise par Hilton et Jones (1968)(64), cette méthode met en évidence les variations de lumière au travers du pancréas enregistrées par une cellule photoélectrique.

Elle met en évidence la vaso-activité des capillaires.

2. Methodes directes

La première de ces méthodes est l'observation directe telle que l'ont pratiquée Claude Bernard et Khune et Lea.

Claude Bernard (17) note au cours de la digestion une rougeur et une turgescence du pancréas. Kuhne et Lea (75) observent au microscope les variations de diamètre des capillaires sanguins du pancréas du lapin.

Pour les autres méthodes nous distinguerons deux groupes :

- le premier comporte une section des vaisseaux, le sang devant circuler hors du système vasculaire. Ce sont les méthodes à circulation mixte.

- dans la deuxième série de méthodes le sang ne quitte pas les vaisseaux. Le traumatisme est ici uniquement périvasculaire; ce sont les méthodes conservant l'intégrité du système vasculaire.

a) Les méthodes à circulation mixte

α) - La méthode sanglante (ou méthode à circulation mixte ouverte) : Weaver(88), Babking-Starling(8),

Gayet Guillaumie (34).

Après section d'un vaisseau (une veine) on recueille le sang. On détermine alors le volume du sang V recueilli pendant un temps t.

On en déduit alors le débit moyen : $D = \frac{V}{t}$.

Cette méthode est surtout applicable aux perfusions d'organes.

Anrep (5) Hilton et Jones(64) et Holton et Jones (65) emploient une méthode similaire en comptant les gouttes qui s'écoulent pendant un temps donné de la veine pancréatico-duodénale.

De telles méthodes peuvent donner une indication sur le débit moyen à un moment donné. Mais ces mesures ne peuvent pas être répétées trop longtemps sans introduire une cause d'erreur due à la diminution de la masse sanguine.

Deplus ces méthodes sont très traumatisantes pour l'organe.

3. Les méthodes à circulation mixte fermée

- Les compteurs ou strohmur : le type est le strohmur de Ludwig (81) qui a été repris pour le pancréas par Bennet et Still(16).

Ils ne nécessitent pas d'ouverture permanente du système vasculaire. L'appareil qui détermine des mesures volumétriques est branché en dérivation sur la circulation.

- L'hémorhéomètre de Gayet et Guillaume (47) constitué de segments vasculaires, différent du strohmur dans sa réalisation, est cependant d'un principe identique.

Les causes d'erreurs liées à ces méthodes à circulation mixte fermée sont de deux ordres :

- l'introduction sur le circuit d'un élément inerte non distensible,
- la nécessité d'employer des anticoagulants.

Ces deux facteurs ont certainement des incidences vasomotrices, néanmoins cette méthode permet de connaître à tout moment le débit moyen.

b) Méthodes respectant l'intégrité du système vasculaire

Dans ces méthodes le sang ne quitte pas son lit vasculaire, le traumatisme est ici beaucoup plus limité. Nous distinguerons deux groupes:

- l'un comportant un traumatisme périvasculaire,
- l'autre, sans traumatisme périvasculaire.

α) - Méthodes comportant un traumatisme périvasculaire

. Le thermostromuhr (ou thermodébitmètre).

Le type est le thermostromhur de Rein(96) employé pour le pancréas par Maltesos et Watson(84) et Kuznetsova(76).

Lorsqu'un élément chauffant est placé au contact d'un fluide circulant, il lui cède de la chaleur; l'échauffement du fluide est d'autant plus faible que sa vitesse est plus élevée.

Le thermostromuhr permet, par la mesure de l'échauffement du fluide, de déterminer, grâce aux couples thermoélectriques, la vitesse d'écoulement.

L'intérêt est de pouvoir travailler sur l'animal conscient (76).

Mais par ailleurs la nécessité d'un étalonnage délicat l'a fait abandonner au profit de méthodes plus modernes (électromagnétique en particulier).

. Le débit mètre électromagnétique

Cette méthode de Jochim (70) a été employée sur le pancréas par Eichelter et Schenk(41), Mackowiak(83).

Basée sur les lois de l'induction électromagnétique, elle permet d'enregistrer les vitesses instantanées d'un fluide contenant des ions, le sang transportant des ions étant assimilé à un conducteur électrique (97). Cette méthode qui donne des vitesses instantanées repose sur une base physique très sûre. L'inconvénient majeur est lié au fait que l'artère est enfermée dans un fourreau lui donnant un diamètre constant qui doit provoquer des réactions vasomotrices.

β)- Méthodes ne nécessitant pas de traumatisme périvasculaire

- la clearance des isotopes

Sapirstein (102) décrit le premier cette méthode reprise par la suite pour le pancréas par Papp (91), Goodhead (50), Delaney et Grim (37).

Les deux isotopes employées pour le pancréas sont le 42K et le 86 Rb.

La validité de cette méthode peu traumatisante donne l'image la plus fidèle de la quantité de sang "fonctionnel".

Mais pour chaque mesure l'animal doit être sacrifié Un seul chien ne donne qu'une observation. Pour étudier des variations hémodynamiques on sera donc obligé de faire la synthèse de plusieurs mesures mais cela comporte de risques de causes d'erreur.

- la méthode de la cléarance de l'hydrogène

Introduite par Aukland (6), évite cet inconvénient; des mesures répétées peuvent être effectuées sur le même animal.

Cette méthode appliquée au pancréas par Aune (7) mesure le débit local en enregistrant le taux de désaturation de l'hydrogène du tissu. Une telle méthode, peu traumatisante, permet d'obtenir plusieurs résultats sur un animal anesthésié ou conscient.

- le pancréas isolé

L'organe est ici privé de ses connexions nerveuses, humorales, hormonales avec le reste de l'organisme. Mais les phénomènes observés sont peu nombreux et presque tous sous la dépendance de l'expérimentateur.

Cette méthode est envisagée en détail dans un autre chapître.

D - SECRETION PANCREATIQUE EXTERNE ET ETAT DE CONSCIENCE DE L'ANIMAL

La plupart des méthodes que nous avons examinées s'adressent à des animaux anesthésiés. Mais l'anesthésie n'a-t-elle pas d'influence sur la S.P.E. ou sur le débit sanguin.

Deux auteurs ont étudié ce problème : Aune (7) et Ben-Ari (15).

Ben-Ari étudiant l'effet de deux agents anesthésiques : le pentobarbital de Na (Nembutal), et l'urethane-chloralose note une diminution de 80% de la sécrétion basale. Elle n'est que de 20% lorsque le pancréas est stimulé par la sécrétine pour des doses de 1'U/kg et 25% pour des doses de 5 U/kg.

La glande peut toutefois sécréter à son taux maximum, mais une quantité plus importante de sécrétine est nécessaire.

Selon cet auteur, il s'agirait de l'effet parasympatholitique de l'agent anesthésique, bien que d'autres facteurs puissent intervenir. Selon Aune (7) le Nembutal, par son effet vaso constricteur, provoque une diminution de 40% du débit sanguin sur le pancréas non stimulé.

CHAPITRE II

TRAVAUX PERSONNELS : TECHNIQUE

A - COLLECTE ET CONSERVATION DU SANG

Le sang provient d'un ou plusieurs donneurs anesthésiés au Nembutal (1/2 mg/kg de poids en I.V.) et héparinés (3mg/kg de poids I.V.) Lorsque le sang fraîchement prélevé est utilisé pour la perfusion du bloc duodéno-pancréatique, une période de vasocontriction plus ou moins longue est observée. Par contre si le sang est laissé pendant trois heures à la température de la pièce le principe vaso-actif (probablement les catécholamines) est inactivé. Après l'introduction du sang dans le circuit, du glucose est ajouté pour compenser la quantité consommée par les cellules sanguines pendant la période de conservation. (0,49/1)

B - PRELEVEMENT DE L'ORGANE

Sur l'animal anesthésié au Nembutal (1/2mg/kg de poids I.V.) le bloc duodéno pancréatique est prélevé selon la technique décrite par Grenier(53) avec la différence que la branche artérielle n'est pas constituée de l'aorte, mais de l'artère mésentérique supérieure et du tronc coeliaque, comme le décrit Herman Taylor(61).

La canal pancréatique principal est cathétérisé à son émergence dans le duodénum.

Dans les dernières expérimentations, le pancréas seul est conservé. Le duodénum est soigneusement séparé du pancréas excepté une petite partie de la paroi duodénale

autour de la papille de Vater qui ne peut être disséquée sans préjudice pour le pancréas.

C - TECHNIQUE DE PERFUSION

Le dispositif est rempli avec 500 à 600 ml de sang versé dans un réservoir en dérivation sur la branche veineuse. Le sang traverse un oxygénateur à disques alimenté par un mélange de 95% d'O2 et 5% de CO2. Il est alorsaspiré par une pompe à galets * et chassé dans la branche artérielle qui comprend un piège à bulles et un échangeur thermique constitué d'un serpentin maintenu dans un bain à 40°.

Lorsque le bloc duodéno-pancréatique ou le pancréas seul est introduit dans le circuit, une solution de glucose, de sodium et de bicarbonate est perfusée dans la branche artérielle tout au long de l'expérimentation.

Les quantités ont été déterminées après plusieurs expériences de manière à maintenir dans les valeurs "physiologiques" le glucose, la réserve alcaline et l'hématocrite.

La pression artérielle est mesurée en permanence par un manomètre à Hg raccordé à un cylindre enregistreur. Le débit sanguin est mesuré par intervalle en collectant le sang veineux pendant trente secondes dans un tube gradué. Actuellement, le débit est mesuré en permanence par un débitmètre électromagnétique (1).

Les pH, pO2 et pCO2 artériels et veineux sont mesurés par intervalles. Les mesures de l'hématocrite, hémoglobine, glycémie, bicarbonate, chlore, sodium, potassium, protéines totales et osmolarités sont réalisées

---

* - MHRE watsm Marlow L.t.d.Marlow G.B.
(1) - Débit mètre Nycotron type 375 "Average Flow-meter".

- T A B L E A U I -

	ARTERIEL	VEINEUX
pH	7,18 - - 7,46	7,10 - 7,45
pO2 mmHg	98 -250	75 - 98
pCO2 mmHg		21 - 58
Hématocrite		22 - 47
Hémoglobine g/100ml		8,3 - 12,1
Glycémie g/l.		1,20 - 2,20
Bicarbonate meq/l		15 - 29
Chlore meq/l.		98 -112
Sodium meq/l.		129 -154
Potassium meq/l.		3,5 - 7,1
Protéines Totales		47 - 81
Osmolarité m 52/mmHg.		282 - 330

Ces mesures constituent un contrôle de l'homéostasie et seules les expérimentations dont ces paramètres sont maintenus dans les valeurs indiquées au tableau 1 sont retenues.

Des biopsies pour l'étude histologique et en microscopie électronique sont effectuées avant l'arrêt de la perfusion. Les sécrétions duodénales sont écartées. Le suc pancréatique est recueilli dans des tubes gradués maintenus à 0°5 dans un bain glacé. Le volume et le temps de collecte sont notés et les bicarbonates, chlore et protéines totales sont mesurés sur chaque échantillon.

D - PROTOCOLE EXPERIMENTAL

Une période de 10 à 75 minutes est nécessaire pour stabiliser la pression artérielle à 8 cm de Hg sans agir sur le débit. Alors, seulement la stimulation débute, en perfusant de la sécrétine dans le circuit. Deux sortes de sécrétines sont employées : une, relativement impure(sécrétine Boots (1), dont la dose est exprimée en Unité/heure) (Crick, Harper et Raper,1949) et une autre purifiée : sécrétine G.I.H.(2) dont la dose est exprimée en unité clinique/heure.

---

(1) - Boots pure Drug Cy Ltd Nottingham,England.

(2) - Gastro Intestinal Hormones research unit, chemistry département Karolinska Institutet Stockolm,Suède.

DEUXIEME PARTIE

CORRELATIONS ENTRE L'HEMODYNAMIQUE ET LA S.P.E.

CHAPITRE II

ROLE DE LA SECRETINE

I. INFLUENCE DE LA SECRETINE SUR LA RESISTANCE VASCULAIRE

A - POSITION DU PROBLEME

1. Mise en évidence

Deux ans après la découverte de la sécrétine par Bayliss et Starling (12) May (1904)(86) observent à l'aide d'un pléthysmographe une vasodilatation au niveau du pancréas après injection de cette hormone. Par la même méthode Gayet et Guillaumie (45) rapportent des faits identiques.

Sur le pancréas isolé, Nardi (89), Hermon-Taylor (61) notent une diminution de la pression artérielle à débit constant. Cette chute de pression indique une diminution de la résistance vasculaire pancréatique. Ceci doit être relié à l'augmentation de débit, sous pression constante, observée sur l'animal entier après injection de sécrétine (50,37,41, 65,46).

Kusnetsova effectuant ses travaux sur l'animal conscient décrit une augmentation importante du débit après acidification du duodénum, administration d'un repas; par contre une sécrétine exogène (Lilly ou Mébiol) n'affecte que peu le débit et encore irrégulièrement (76). La vasomotricité de la sécrétine est niée par Weaver (119) qui n'apporte toutefois aucune explication. Holton et Jones employant une sécrétine purifiée ne notent aucune vasodilatation (65).

On peut donc se demander si cette vasoactivité est bien le fait de la sécrétine.

2. La vasoactivité est-elle bien le fait de la sécrétine ?

Dès 1904 May (86) pense que cette vasoactivité est secondaire à la sécrétine, probablement le résultat de l'action de quelques catabolites sur les vaisseaux.

Ce problème des "impuretés" fait l'objet de nombreuses controverses. Il faut attendre, en effet, les travaux de Jorpes en 1959 (72) pour obtenir une sécrétine hautement purifiée. Il existe dans les sécrétines impures (Boots par exemple) des traces d'hormones : pancréozymine, cholecystokinine, entéramine, sérotonine, douées de propriétés vasoactives- Anderson-(3). Mais selon Goodhead (50) ces résidus en très petite quantité ne seraient pas responsables de la vasoactivité.

De plus il existe depuis ces dernières années des sécrétines hautement purifiées et même récemment une sécrétine de synthèse. Or la réponse vasoactive de ces sécrétines est tout à fait superposable à celle obtenue avec des sécrétines impures (89,7,61).

3. La vasodilatation est-elle spécifique du pancréas ?

Eichelter et Chenk (1966)(41) notent après injection de sécrétine une diminution du débit de l'aorte infra-rénale, ce fait suggèrerait une augmentation de débit à pression constante sur l'ensemble des organes gastro-intestinaux.

Selon Mackowiak (1968)(83) la réponse hémodynamique est spécifique aux vaisseaux mésentériques. Aune (7) n'observe aucun effet sur la circulation de l'estomac. Enfin Goodhead (50) mesurant le débit sur plusieurs organes observe une augmentation tangible du débit sanguin au niveau du pancréas et du duodénum.

4. Relation dose-action-mode d'injection

Selon Barlow (10) une seule injection de sécrétine induit une augmentation de débit sanguin alors que des injections répétées n'ont aucun effet sur ce débit bien qu'elles stimulent la sécrétion. En fait on s'adresse le plus souvent à des perfusions continues, d'où l'obtention d'un plateau stable de sécrétion permettant la mesure des débits. On peut établir pour chaque préparation un rapport dose-action, on s'efforce de connaître la dose minimale donnant une stimulation maximale de la glande.

De plus, l'activité des sécrétines est variable même pour un même mode de préparation d'un lot à l'autre. Il est donc nécessaire de tester chaque lot avant l'emploi.

Ainsi l'action vasoactive observée après injection de sécrétine est bien une propriété intrésèque de cette hormone : elle est spécifique aux vaisseaux du pancréas et du duodénum.

A l'inverse, l'existence de relations de type circulatoire entre le sang duodéno-pancréatique et le foie ne peut être exclue ainsi que le démontrent les expériences de Pouyet et Coll. (1969)(Ann.chir.1969,Vol.,p.393-402).

B - METHODE

La technique est celle du pancréas isolé perfusé avec du sang total hépariné. Cette technique a été décrite précédemment.

Trois groupes d'expérimentations sont retenus :

- 1er groupe .... 14 expériences.

Le bloc duodéno-pancréatique est utilisé et le sang veineux est recirculé (expérimentation en circuit fermé).

La stimulation est assurée par 100/heure de sécrétine Boots, dans trois expériences avec 20 U/heure de sécrétine dans 10 cas, et avec 20 Unités clinique /heures de sécrétine G.I.H. dans 4 expériences.

- 2ème groupe ... dans 7 expériences, le duodénum est séparé.

Seul,le pancréas est utilisé, la stimulation est effectuée par 20 Unités/cliniques/heure de sécrétine G.I.H. et le sang veineux est recirculé (expérience en circuit fermé).

- 3ème groupe ... dans 2 expériences le bloc pancréatico-duodénal est utilisé, le pancréas est stimulé par 30 unités cliniques/heure de sécrétine G.I.H. et le sang veineux est éliminé dès que la stimulation par la sécrétine est commencée (expérimentation en circuit ouvert).

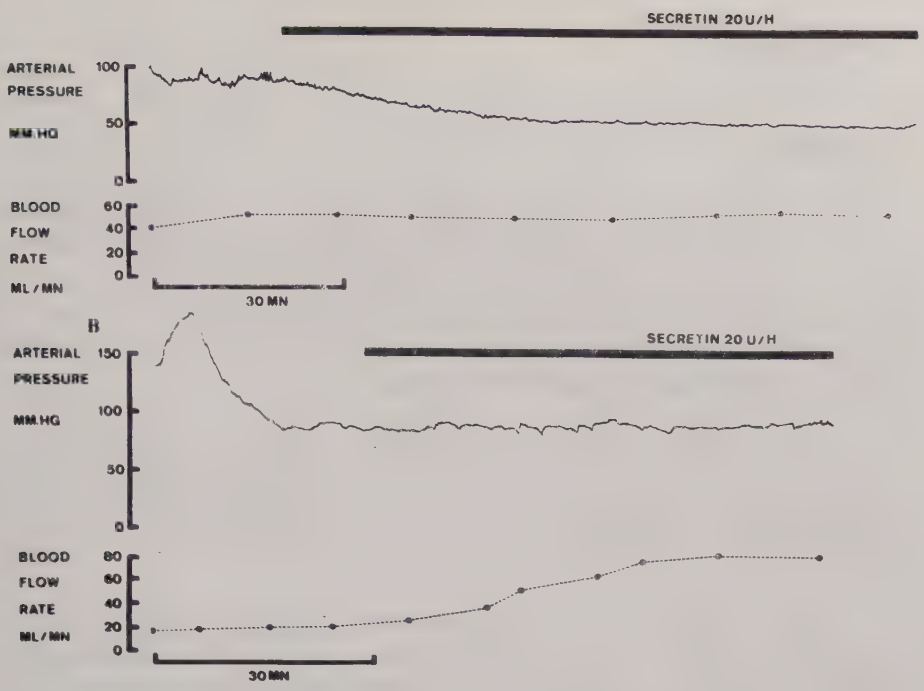


Figure 1

Expérience du groupe 1 - Le pancréas est stimulé avec 20 unités/heure (Crik, Harper et Raper) de sécrétine Boots. En A, le débit sanguin est maintenu constant durant la perfusion de sécrétine. En B, la pression artérielle est gardée constante pendant la période de stimulation par la sécrétine. Les traits horizontaux représentent la période de perfusion de sécrétine. En trait plein : pression artérielle en cm.Hg.

Pointillés : débit sanguin en ml/min.

C - RESULTATS

. Groupe 1

La stimulation de la S.P.E. par la sécrétine détermine une vasodilation marquée au niveau du duodéno-pancréas dans toutes les expériences. Dans 6 expériences de ce groupe, le débit est maintenu à la valeur qu'il avait avant le début de la stimulation et ceci pendant toute la première heure de perfusion de sécrétine.

On observe alors une chute régulière de la pression pendant une heure au moins, qui se maintient plus ou moins constante, ensuite, entre 2,5 et 5 cm de Hg. La figure 1 illustre une expérience de ce type.

Dans sept autres expériences la pression est maintenue constante à 8 cm de Hg environ, pendant au moins la première heure de perfusion de sécrétine, de manière à ce que le débit puisse être progressivement augmenté et alors maintenu constant sans variation de la pression artérielle.

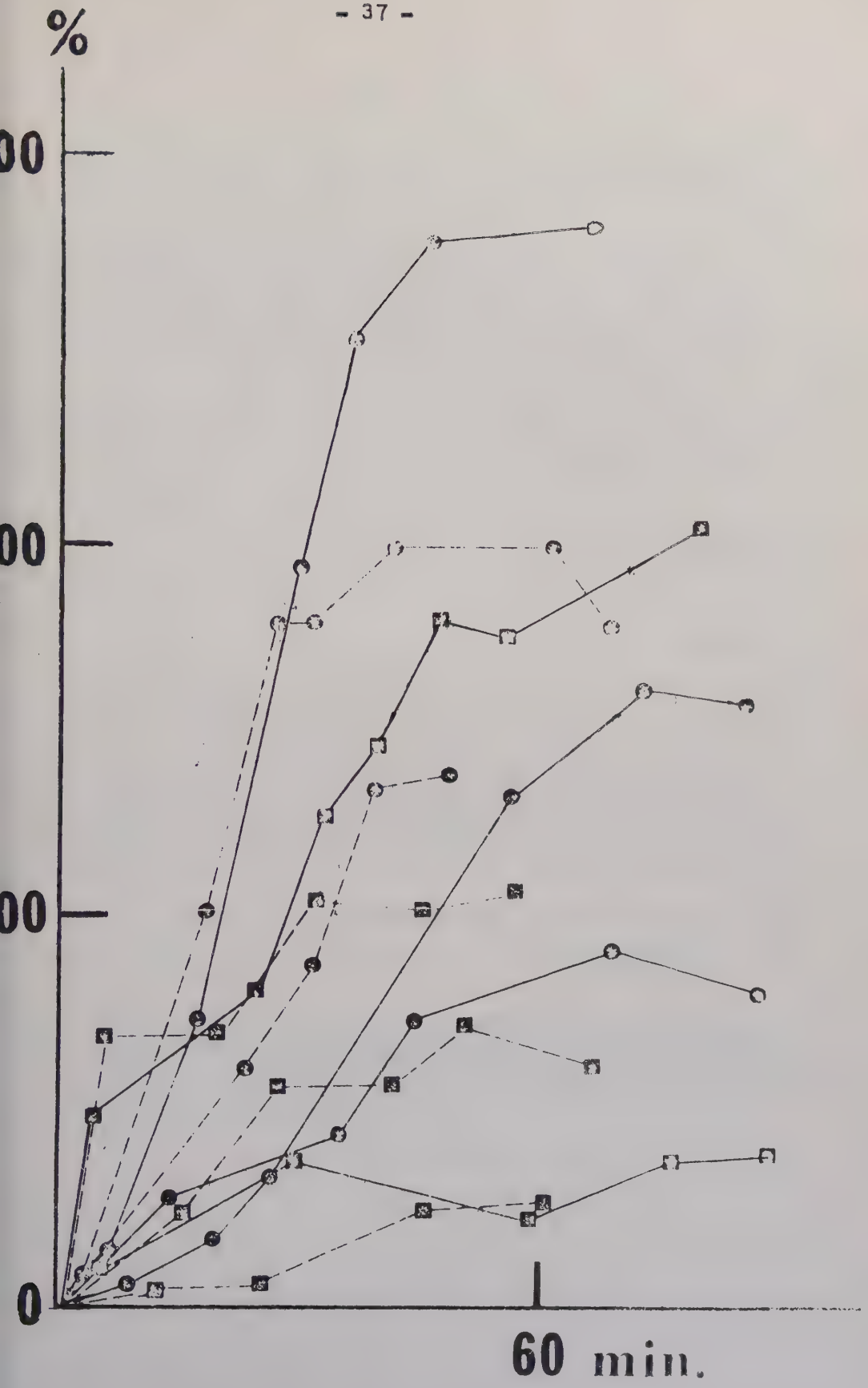
La figure 1B illustre une expérience de ce type. Dans ces 7 expériences le débit est généralement plus que doublé pendant la première heure de perfusion de sécrétine. (Figure 2)

Dans ces deux types d'expérience du groupe 1, l'effet hémodynamique de la sécrétine se traduit par une diminution progressive de la résistance vasculaire du bloc duodéno pancréatique.

De grandes différences dans cette diminution de résistance vasculaire sont observées d'une expérience à l'autre. Toutefois ces différences ne peuvent pas être en relation avec le type ou avec la dose de sécrétine.

Figure 2

Augmentation du débit (exprimé en pourcentage du débit juste avant le début de la stimulation) observée pendant la perfusion de sécrétine (début au temps 0) dans les expériences où la pression artérielle est maintenue à 8 cm. Hg.
Cercles : expérience du groupe 1. Stimulation par la sécrétine Boots à la dose de 10 (trait plein) et 20 (tirets) unités heure de Crick, Harper et Raper.
Carrés : stimulation par 20 unités cliniques de sécrétine G.I.H. dans les expériences du groupe 1 (trait plein) et dans le groupe 2 (tirets).


%
00
00
00
0
60 min.

. Groupe 2

Dans le groupe 1, le duodénum représente au moins 50% du poids du bloc duodéno-pancréatique. Ainsi une part non négligeable des altérations hémodynamiques décrites dans ce groupe peuvent être attribuées à l'action de la sécrétine sur les vaisseaux sanguins du duodénum.

Dans un groupe de 7 expériences, le pancréas seul est introduit dans la perfusion.

Les deux types d'expérimentation décrites dans le groupe 1 sont appliquées au groupe 2.

Dans tous les cas, la stimulation par la sécrétine induit une diminution de la résistance vasculaire dans le pancréas isolé.

Dans trois de ces 7 expérimentations, la pression artérielle est maintenue à 8 cm de Hg environ.

La figure 2 montre qu'en moins d'une heure de perfusion de sécrétine, le débit sanguin est généralement doublé; cependant, de grandes différences qui ne peuvent pas être expliquées, sont observées d'une expérience à l'autre.

D - DISCUSSION

L'effet des hormones gastro-intestinales sur l'hémodynamique du pancréas a été le sujet de nombreuses études qui arrivent à des résultats divergents.

Plusieurs auteurs décrivent l'effet vaso-dilatateur de la sécrétine sur le pancréas (Gayet et Guillaumie -1930) (46) Holton et Jones (1968)(65), Hickson (1970)(62). Au contraire, cet effet n'est pas retenu par d'autres auteurs (Weaver -1928)(119), Hilton et Jones (1963(48 bis). Dans un troisième type d'études, il est relaté que cet effet vaso-dilatateur dépend des conditions expérimentales telles que l'effet des hormones sur la pression des canaux pancréatiques (Hilton et Jones -1968)(64), du nombre des injections (Lingren -1958)(78), ou du moment des injections de sécrétine en cours d'expérimentation (Aune et Semb -1969)(7). Cette question a été passée en revue par Barlow, Greanwell, Harper et Scretcherd -1968)(10).

Dans nos expérimentations deux sortes de sécrétine sont employées avec pourtant la même potentialité vaso dilatatrice sur le bloc duodéno-pancréatique.

Le fait est en accord avec les observations de Aune et Semb (1969)(7) chez le chien, mais pas avec les résultats décrits chez le chat par Hilton et Jones (1968)(64). Ces divergences peuvent être expliquées par le fait que les plus pures préparations de sécrétine utilisées dans notre travail - 75 unités cliniques dans 35 microg - sont moins pures que les sécrétines qui, dans le travail de Hilton et Jones (1968)(64) n'ont pas d'action sur l'hémodynamique du pancréas - 75 unités cliniques dans 6 microg-.

Les préparations utilisées par Aune et Semb (1969) sont pures mais la relation unité/cliniques/poids n'est pas indiquée (7).

Le fait que la propriété vaso-dilatatrice de la sécrétine soit encore présente lorsque le duodénum est séparé, indique que le mécanisme vaso-actif prend naissance au sein même du pancréas.

II. INFLUENCE DE L'HEMODYNAMIQUE SUR LA SECRETION PANCREATIQUE EXTERNE

A - POSITION DU PROBLEME

Selon Jacobson (1967) l'apport sanguin est généralement augmenté pendant la sécrétion d'une glande (69).

Ce phénomène est bien établi pour les glandes salivaires (24)(77) et l'estomac - Delaney et Grim (37), Jacobson (69).

En est-il de même pour le pancréas ? Par analogie on serait tenté de répondre positivement. En fait, ce problème est l'objet de nombreuses controverses.

- Première étape: Observations directes

Les observations directes de Claude Bernard en 1858 sur le pancréas pendant la digestion lui suggèrent une élévation de débit sanguin pancréatique. Se basant sur les observations identiques de plusieurs auteyrs (Bernstein)(18), (Heidenhain)(58), (Kohne et Lea)(59), (Pavlov)(73 bis),ainsi que sur ses propres expériences Gottlieb en 1894, affirme l'influence du débit sanguin sur la sécrétion pancréatique (51).

- Deuxième étape : Essais de mesures du débit ... revue de Tankel et Hollander

Tankel et Hollander en 1957 dans leur revue donnent des conclusions fort différentes (111).

Ces auteurs examinent des travaux pouvant être rattachés à deux techniques :

- celles qui utilisent la plethysmographie,

- celles qui mesurent directement le débit(strohmur, thermostrohmur), mais qui exigent un traumatisme important.

Les premiers essais de mesure de débit sanguin pancréatique sont réalisés par François Franck et Hallion qui placent le pancréas dans un plethysmographe et observent les changements de volume de la glande (43). La stimulation vagale induit une augmentation de volume qui est interprétée comme une élévation du débit en dépit d'une ligature du canal pancréatique.

Anrep reprend des travaux sans constriction du canal pancréatique (5). La stimulation du vague sur un animal décérébré entraîne une augmentation du volume seulement pendant la période initiale de la sécrétion. Il conclut toutefois que l'augmentation du volume serait due à la rétention des produits de sécrétion. Gayet et Guillaumie (1930-1933) emploient un montage comportant un strohmur et un pletysmographe (48).

Après injection de sécrétine ou stimulation vagale, ils observent une élévation du débit qui accompagne la sécrétion.

Maltesos et Watson (1939) reprennent ces travaux et mesurent le débit au moyen d'un thermostrohmur (84). Pendant la réponse sécrétoire à l'injection de sécrétine ou acidification du duodénum, le débit sanguin, puis, quelques instants plus tard, la sécrétion, augmentent. Cependant dès 1928, Weaver note qu'une sécrétine purifiée peut stimuler la S.P.E. sans toutefois induire une élévation du débit sanguin (119).

On peut trouver une explication à ces divergences dans les travaux de Bennet et Still (1932). Selon ces auteurs, le débit sanguin augmente seulement lorsque la pression intraductale s'élève (16). Il s'agirait d'un phénomène réflexe. On observe des phénomènes analogues au niveau du rein après occlusion urétérale (Thurau)(115).

Tankel et Hollander concluent que la S.P.E. ne peut être dépendante de l'apport sanguin, si ce n'est qu'un débit minimum est nécessaire pour maintenir l'activité cellulaire et apporter le volume de liquide nécessaire pour la sécrétion. Ils notent cependant que cette conclusion est liée aux difficultés techniques d'isolement et de mesure du débit sanguin pancréatique avec précision (111).

- Troisième étape : Travaux récents

Au cours de ces dernières années des mesures plus précises du débit sanguin pancréatique ont été réalisées. Il s'agit de méthodes peu traumatisantes tenant généralement compte de la totalité de la vascularisation.

Enfin, certains auteurs ont pu réaliser ces mesures sur l'animal conscient (76),(7),(37).

Cette nouvelle série d'expérimentation nous permet d'arriver à des conclusions différentes de celles de Tankel et Hollander.

Kuznetsova (1963) étudié en détail la relation du débit sanguin et de la S.P.E. sur l'animal conscient(76). Il implante un thermodébitmètre (de Rein) sur l'artère pancréatico-duodénale supérieure, le suc est recueilli par une fistule.

Bien que la mesure du débit ne soit que qualitative, Kuznetsova montre que l'acidification duodénale, l'ingestion d'un repas ou l'injection de sécrétine exogène ont une action stimulante non seulement sur la sécrétion mais encore sur le débit sanguin. Delaney et Grim utilisent la méthode de cléarence du 42 K sur l'animal conscient sans aucune manipulation prélable du pancréas. L'administration de sécrétine augmente le débit sanguin de 50%. Cependant, il ne réalise pas de mesure concomitante de la S.P.E.(37). Mackowiak puis Eichelter et Schenk utilisant un débit mètre électromagnétique notent une augmentation de 20 à 30% du débit sanguin et qui précède la sécrétion (83), (41).

Nardi (1963), puis Hermon Taylor (1968) réalisant des expériences sur le pancréas isolé observent une chute de pression artérielle sous débit constant, qui précède immédiatement la réponse sécrétoire (88), (61).

Cette chute de la pression sous débit constant signe une diminution de la résistance vasculaire pancréatique, ce qui se traduit également par une augmentation du débit à pression constante dans les autres expérimentations.

Nous avons vu, précédemment, que la mesure du débit par la méthode de cléarance de l'hydrogène était certainement l'une des plus précises et des plus fidèles. Aune utilise cette technique sur l'animal conscient ou anesthésié. (7)

Le débit sanguin pancréatique subit une élévation importante lorsque l'injection de sécrétine débute ou est augmentée. L'effet est immédiat mais transitoire. Après 20 minutes, le débit retourne à sa valeur initiale alors que la S.P.E. demeure inchangée. Enfin, Goodhead, en 1970, emploie la méthode de la clearance du 86 Rb pour mesurer le débit sanguin (50). Se basant sur ces expériences et sur une discussion critique des résultats de différents auteurs, il affirme l'existence d'une relation entre l'augmentation du taux de sécrétion et celle du débit sanguin pancréatique.

B - METHODES

Afin d'étudier l'influence des conditions hémodynamiques sur la réponse sécrétoire à la sécrétine, la pression artérielle est modifiée à dessein, au cours de l'expérience lorsque la résistance vasculaire a atteint un nouveau niveau stable; ceci est généralement réalisé dans la seconde heure de stimulation le taux de perfusion de sécrétine étant inchangé.

Les mêmes groupes que dans l'étude de l'influence de la sécrétine sur la résistance vasculaire, sont utilisés.

C - RESULTATS EXPERIMENTAUX

. Groupe 1

Dans deux expériences, la pression artérielle est maintenue constante à 8 cm. de Hg., pendant la perfusion de sécrétine, jusqu'à ce qu'un plateau de débit et de taux de sécrétion soit atteint. Alors la pression artérielle est réduite à 4 cm Hg. En moins de une minute. en diminuant le débit sanguin, on observe alors l'incidence sur le taux de sécrétion.

Dans quatre expériences le débit sanguin est maintenu constant à la valeur qu'il avait juste avant le début de la stimulation par la sécrétine jusqu'à ce qu'un plateau de la pression artérielle et de sécrétion soit obtenu.

Alors la pression artérielle est élevée jusqu'à 8cm de Hg en augmentant le débit. L'incidence sur le taux de sécrétion pancréatique est observée.

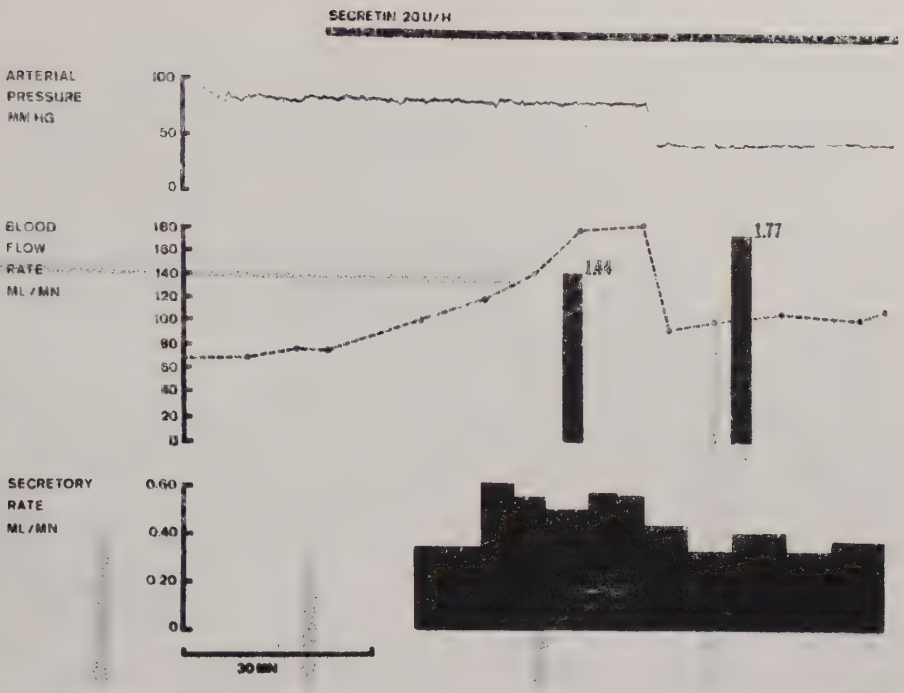


Figure 3

Expérience du groupe 1 - Stimulation par 20 unités/heure (Crick, Harper et Raper) de sécrétine Boots. Après une période durant laquelle la pression artérielle est maintenue à 8 cm de Hg, le débit sanguin est réduit et la pression stabilisée à 4 cm de Hg environ.

Mêmes symboles que dans la figure 2. Traits verticaux : consommation d'oxygène en ml/mn.

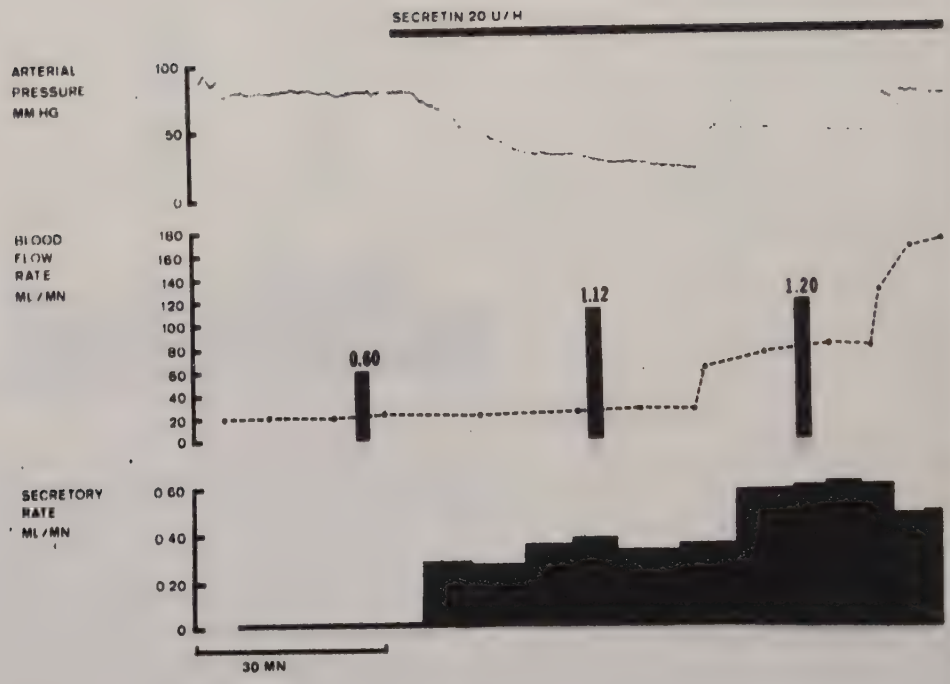


Figure 4

Expérience du groupe 1 - Stimulation par 20 unités/heure. (Crick, Harper et Raper) de sécrétine Boots. Après une période de perfusion à débit constant, la pression artérielle est élevée à 5 cm Hg, puis à 8 cm Hg en augmentant le débit. Mêmes symboles que dans la figure 3.

Dans les deux cas, on peut noter qu'aucune variation de pression n'est suivie d'une variation du taux de sécrétion, dans le même sens. Les figures 3 et 4 montrent les résultats obtenus dans deux expériences du groupe 1.

Les mesures de la consommation d'oxygène montrent que la perfusion de sécrétine provoque une augmentation de la consommation d'oxygène.

Toutefois on ne note aucune relation entre l'oxygène consommé et le débit sanguin. Les faits suggèrent que dans les conditions de ce travail, l'influence des conditions hémodynamiques sur la réponse sécrétoire du pancréas, à la stimulation sécrétinique ne sont pas induites par la respiration.

. Groupe 2

Le taux de la sécrétion du suc est ici plus bas que dans les expériences du groupe 1 où la stimulation est la même (20 unités cliniques/heures de sécrétine G.I.H.).

Cependant des taux de sécrétion stables peuvent être obtenus dans toutes les expériences du groupe 2.

Les modifications de la pression artérielle sont suivies de variations sécrétoires du même type que celles décrites dans le groupe 1.

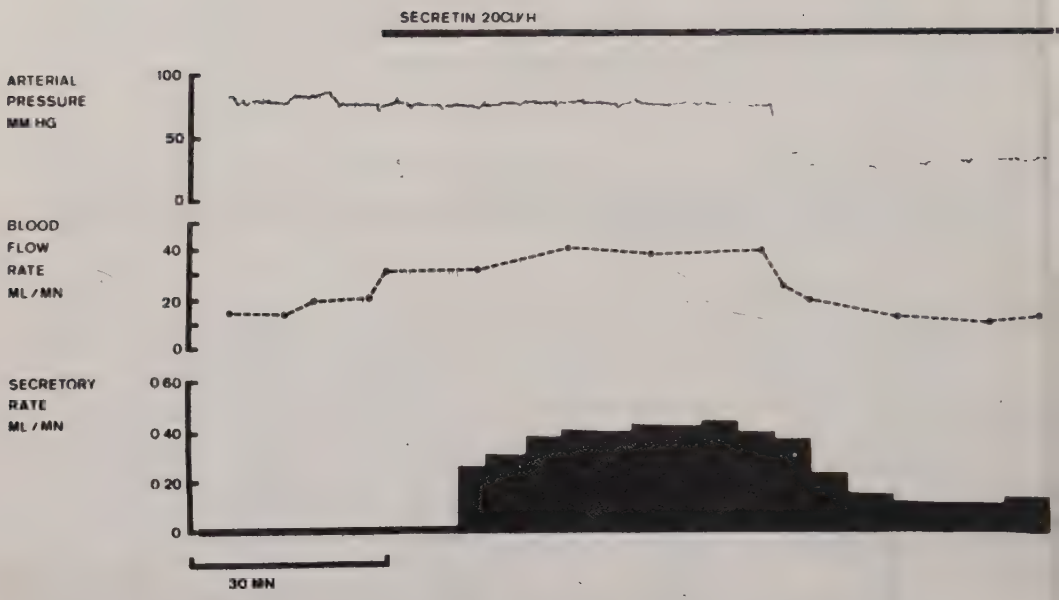


Figure 5

Expérience du groupe 2 - Après une période où la pression artérielle est maintenue à 8 cm de Hg environ, le débit est réduit et la pression stabilisée à 4 cm Hg environ. Mêmes symboles que dans la figure 4.

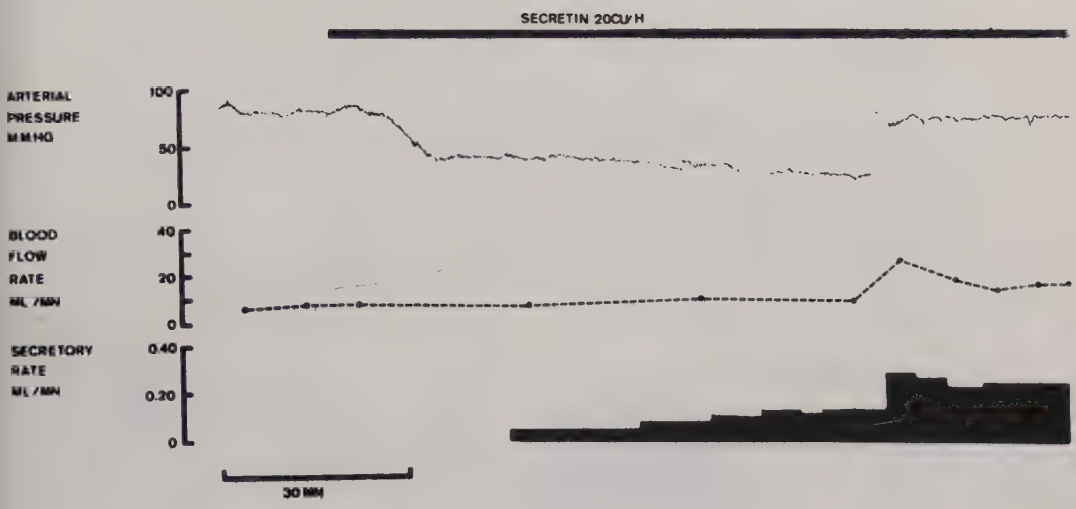


Figure 6

Expérience du groupe 2.

Après une période de perfusion à débit constant, la pression artérielle est élevée à 8 cm Hg en augmentant le débit. Mêmes symboles que les précédentes figures.

Ainsi on peut affirmer que des variations de la réponse sécrétoire peuvent être produites par des variations des conditions hémodynamiques sur le pancréas seul.

Les figures 5 et 6 montrent les résultats obtenus dans deux expériences du groupe 2.

. Groupe 3

Quand le sang veineux est recirculé (expérience en circuit fermé) la réponse sécrétoire du pancréas est le résultat de deux stimulations :

- la stimulation par une portion inconnue de sécrétine perfusée à un débit constant, dans la branche artérielle,

- la stimulation par une quantité de sécrétine qui n'a pas été fixée par le pancréas et qui est recirculée dans le circuit fermé avant d'être à nouveau fixée et (ou) inactivée.

Alors le taux de perfusion de sécrétine à travers le pancréas dépend du débit sanguin lui-même.

Ainsi, pour élucider la part jouée par ce mécanisme dans les variations de réponses sécrétoires qui suivent les variations de débit sanguin, deux expériences sont conduites en circuit ouvert.

Les figures 7 et 8 qui illustrent les résultats obtenus dans ces deux expériences montrent que les conditions hymodynamiques influencent la réponse sécrétoire à la sécrétine d'une manière identique aux expériences où le sang veineux est recirculé.

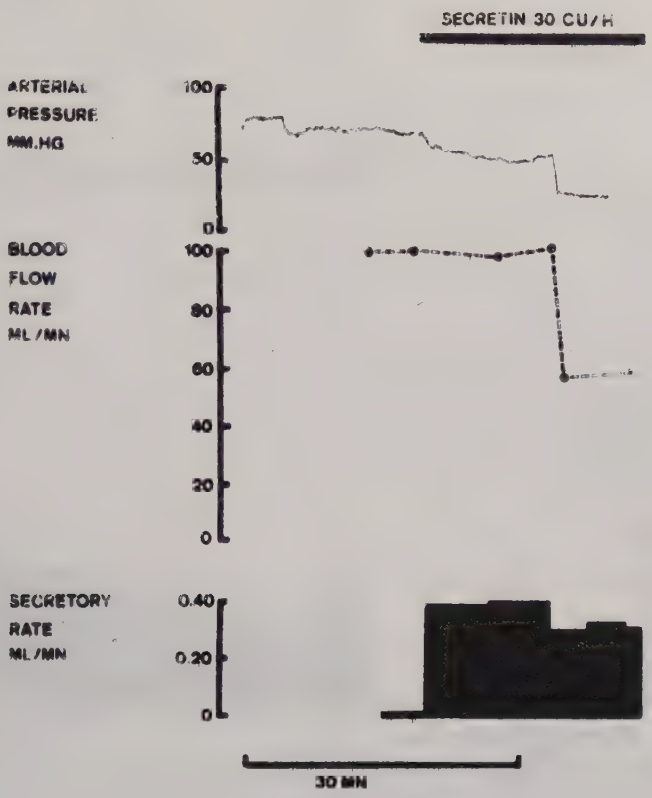


Figure 7

Expérience du groupe 3.

Après une période durant laquelle le débit est maintenu constant et la pression artérielle varie entre 8 et 5 cm Hg, le débit sanguin est réduit et la pression artérielle est stabilisée autour de 3 cm Hg. Mêmes symbolesques dans les précédentes figures.

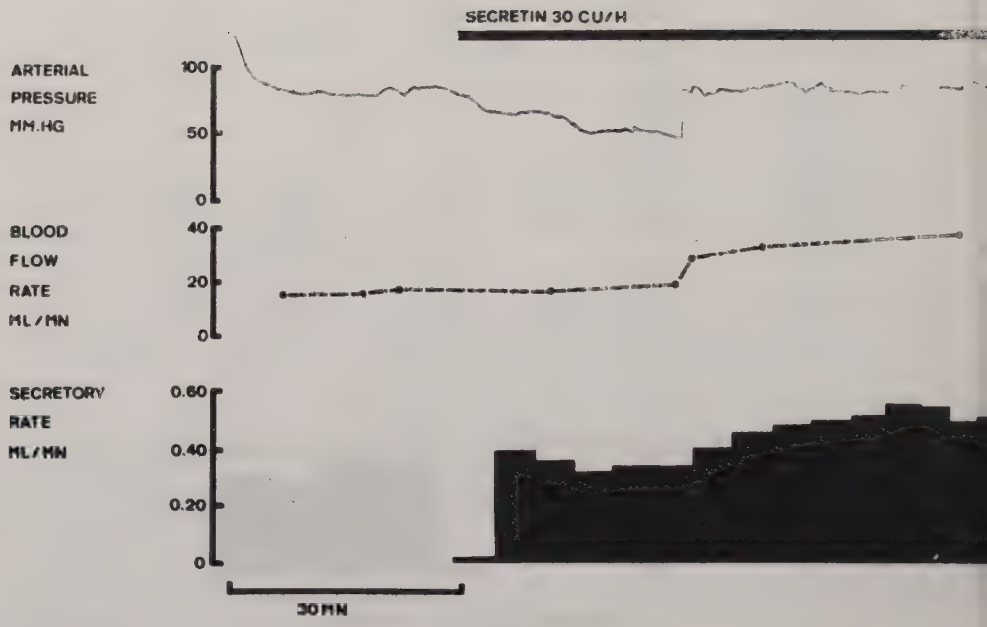


Figure 8

Expérience du groupe 3.

Après une période de perfusion à débit constant, la pression artérielle est augmentée à 8cm de Hg. Mêmes symboles que dans les précédentes figures.

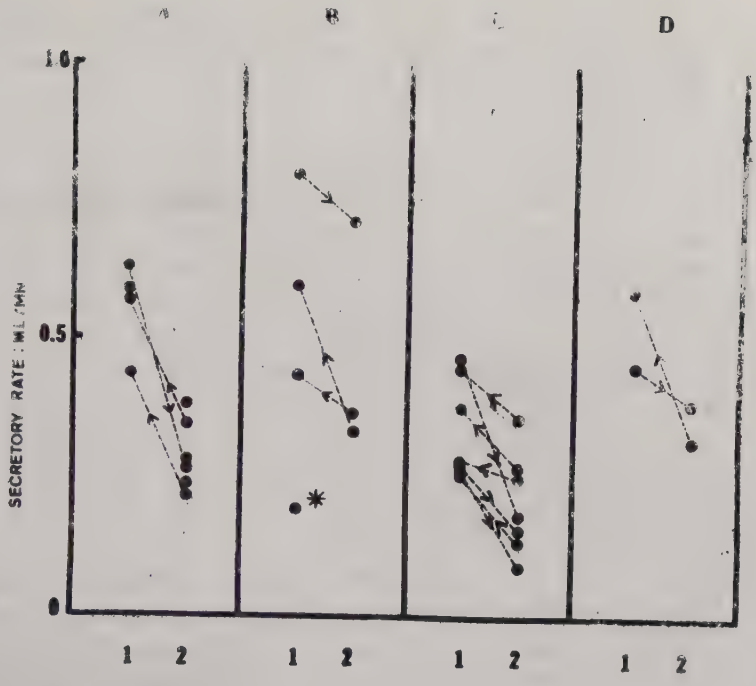


Figure 9

Principaux taux de débit de suc pancréatique (ml/min.) pendant la perfusion de sécrétine lorsque la pression artérielle est maintenue à 8 cm Hg (1) et lorsqu'elle tombe à 2,5 cm de HG (1).

A. Expérience du groupe 1, stimulation avec sécrétine Boots à la dose de 20 unités heure (Crick, Harper et Raper).
B. Expérience du groupe 1, stimulation par la sécrétine C.I.H. à la dose de 20 unités cliniques heure.
C. Expérience du groupe 2.
D. Expérience du groupe 3.

Les pointillés joignant 2 points indiquent une seule expérience. Le sens de la flèche indique la variation de pression artérielle.

L'astérique indique une expérience du groupe 1 où le pancréas cessa de sécréter.

Ainsi les relations entre le débit sanguin et la S.P.E. établies dans ce travail ne sont pas dues à un artefact.

La figure 9 montre que dans chaque groupe d'expérimentation, la réponse sécrétoire du pancréas à un type de stimulation par la sécrétine est plus importante quand la pression artérielle est maintenue à 8 cm de Hg que lorsqu'elle tombe entre 5 et 2,5 cm de Hg.

D - DISCUSSION

L'influence des réactions vaso-motrices du pancréas sur la sécrétion de la glande est encore une question ouverte aux débats.

Il a été suggéré qu'après un taux critique le débit sanguin n'influence plus les réponses sécrétoires aux divers stimulus (Tankel et Hollander (1957) (111). Cependant il est logique de penser qu'une augmentation de débit emmène une augmentation d'apport de stimulant dans le pancréas -Thomas (1967) (114).

Les expérimentations, à ce jour, ont échoué à démontrer une relation causale entre l'hémodynamique et la réponse sécrétoire du pancréas exocrine à un stimulus donné. (Nardi 1963)(88),(Hermon-Taylor (1968)(61), (Aune 1968)(7).

Dans nos expérimentations, une variation du débit sanguin est toujours suivie d'une variation quantitative, dans la réponse sécrétoire à la sécrétine.

Récemment Beilenson, Schachter et Smaje (1968)(13) ont montré un parallèlisme étroit entre le taux de sécrétion de la salive et la vasodilatation au niveau des glandes sous maxillaires du chat dans certaines conditions de stimulation. Au contraire, Aune et Semb rapportent que le

débit et la sécrétion de suc répondent indépendamment à la sécrétine (7).

Les observations faites dans les expériences où le duodénum est séparé, montrent que le débit n'influence pas le taux de sécrétion en augmentant la sécrétine endogène ou d'autres agents sécrétoires de la muqueuse duodénale.

Il n'agit pas non plus en modifiant le taux d'oxygène pris par le pancréas, confirmant ainsi le fait que le débitsanguin et la consommation d'oxygène peuvent être dissociés dans les glandes endocrines (Terroux et Coll. 1959 (113).

Les travaux de Nardi (1963)(89) et d'Hermon Taylor (61) ont montré que des pressions artérielles basses dans un pancréas perfusé sont compatibles avec des conditions de perfusion et de respiration de la glande.

Dans nos expériences, la consommation d'oxygène après stimulation à la sécrétine reste toujours supérieure à la valeur du début de la stimulation, même dans les cas où la pression baisse entre 2,5 et 5 cms de Hg. Ainsi la diminution du taux de sécrétion dans ces conditions et en comparaison avec la valeur qu'il avait lorsque la pression est maintenue à 8 cm ne peut être imputable à l'anoxie.

D'un autre côté, les observations faites dans nos expériences en circuit ouvert semblent rejeter la possibilité que la relation entre l'hémodynamique et la sécrétion soit due aux variations du taux de sécrétine recirculée.

CHAPITRE II

ROLE DE L'HISTAMINE

A - PROPOSITION DU PROBLEME

L'étude de l'action de l'histamine sur les glandes exocrines porte essentiellement sur le récepteur gastrique (56). Les travaux portant sur la sécrétion pancréatique sont rares et le mode d'action de l'histamine sur cet organe a été interprêté de façon contradictoire. Pour certains, l'action se fait directement sur les cellules acineuses (112), pour d'autres l'histamine agit seulement par l'intermédiaire de son effet vaso-moteur (23). En effet, comme en d'autres territoires splanchniques, l'histamine entraîne une vaso-dilatation pancréatique (57). Certains font jouer à cette vaso-dilatation un rôle essentiel en période digestive, sous l'effet de la libération locale d'histamine endogène (105-106).

Jusqu'à présent, les expérimentations in vivo ont paru mal adaptées à la solution de ces problèmes. La technique du pancréas isolé et perfusé ex-vivo permet de répondre à certaines des questions posées ci-dessus.

B - METHODES

La technique est celle du pancréas isolé et perfusé avec du sang total hépariné. Dans quelques expériences, le bloc duodéno-pancréatique a été utilisé; dans la plupart cependant, le duodénum fut éliminé et seul le pancréas a été perfusé.

Trois groupes de protocoles expérimentaux ont été réalisés :

1. Etude des effets de l'histamine

Dans un premier groupe, l'histamine (chlorhydrate d'histamine) est injectée par voie intra-artérielle, en injection brève (2 à 4 minutes), dissoute dans 2 ml de sérum salé isotonique. Dans chaque expérience, deux ou trois injections sont faites, la première sans autre stimulation, la (ou les) suivantes (s) alors que la sécrétion pancréatique s'est stabilisée sous l'influence d'une perfusion de sécrétine (G.I.H.Stockhlom) à la dose de 20 Unités Cliniques/heure.

2. Etude des effets du composé 48/80.

Dans un deuxième groupe d'expériences, le composé 48/80 est utilisé dans les mêmes conditions que l'était l'histamine dans le groupe précédent, dans le but d'étudier les effets de l'histamine endogène.

3. Etude des effets anti-histaminiques

Dans ces groupes d'expériences, un antihistaminique (prométhasine ou maleate de mépyramine) est ajouté d'une part au sang hépariné avant son introduction dans le circuit, et d'autre part, pendant l'expérience, avant la stimulation par la sécrétine et également avant chaque injection d'histamine.

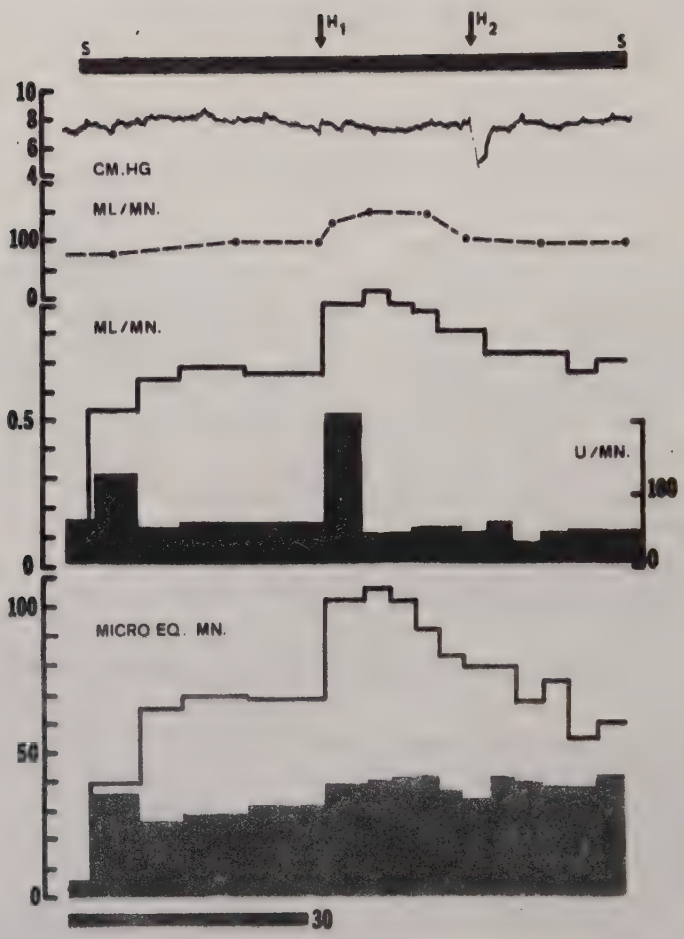


Figure 10

Effet de l'histamine sur un bloc duodéno-pancréatique. De haut en bas : Enregistrement de la tension artérielle (CMs Hg) débit sanguin (en ml/min), volume de suc (ml/min), amylase (U/min). Bicarbonates et chlores (micro Eg/min) S - S : perfusion de sécrétine, H1 et H2 : injections intra-artérielles de 200 mg d'histamine.

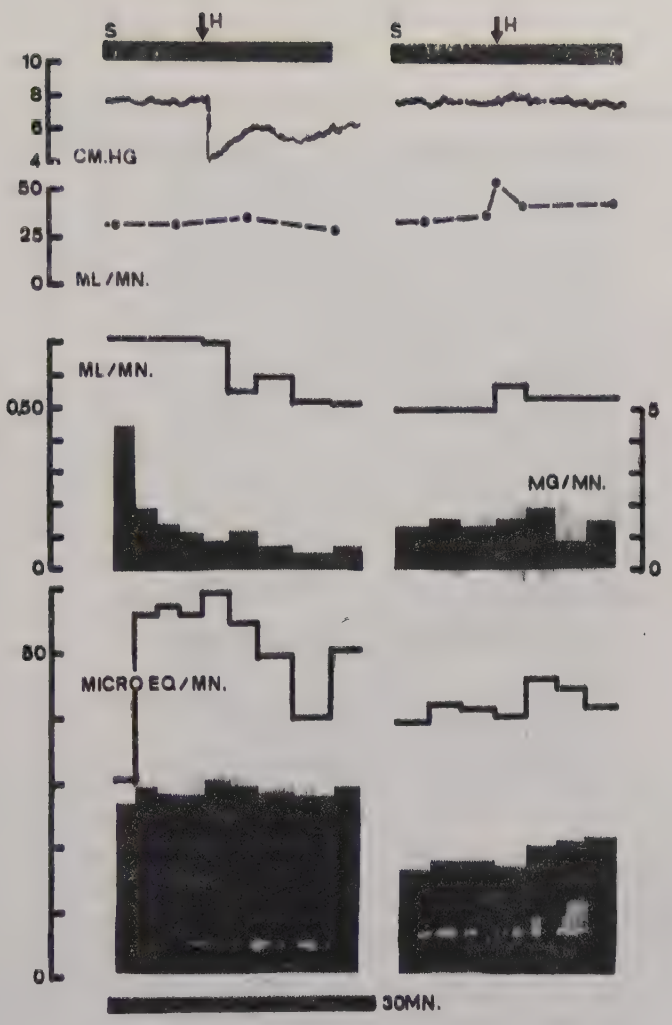


Figure 11

Effet de l'histamine sur deux pancréas isolés et perfusés, à gauche à débit constant, à droite à tension constante. Même légende que la figure précédente.

Le suc pancréatique est recueilli à 0°C. On mesure pour chaque échantillon le volume du suc, les concentrations en bicarbonate (méthode titrimétrique) et en chlores (104). La sécrétion enzymatique est appréciée, soit par le dosage des protéines (31)(80), soit par le dosage de l'amylase (21).

C - RESULTATS

L'injection intra-artérielle d'histamine n'est suivie d'aucun effet aux doses inférieures à 100 microg. Pour cette raison, les doses les plus fréquemment utilisées ont varié entre 100 et 400 microg, et furent généralement de 200 microg. L'injection intra-artérielle du composé ne fut jamais administrée à des doses inférieures à 100 microg. Les doses employées furent comprises entre 100 et 1000 microg., la dose habituellement utilisée étant de 500 microg.

1. Effet sur la résistance vasculaire

L'histamine, injectée par voie intra-artérielle, entraîne une diminution de la résistance vasculaire qui commence quelques secondes après le début de l'injection., atteint son maximum en moins d'une minute et régresse, généralement incomplètement, en 5-10 minutes (figures 10 et 11). Cet effet se manifeste soit par une chute de la pression artérielle(si le débit sanguin est maintenu à une valeur constante), soit par une élévation du débit sanguin (si la pression artérielle est maintenue en niveau basal de 8 cm Hg.

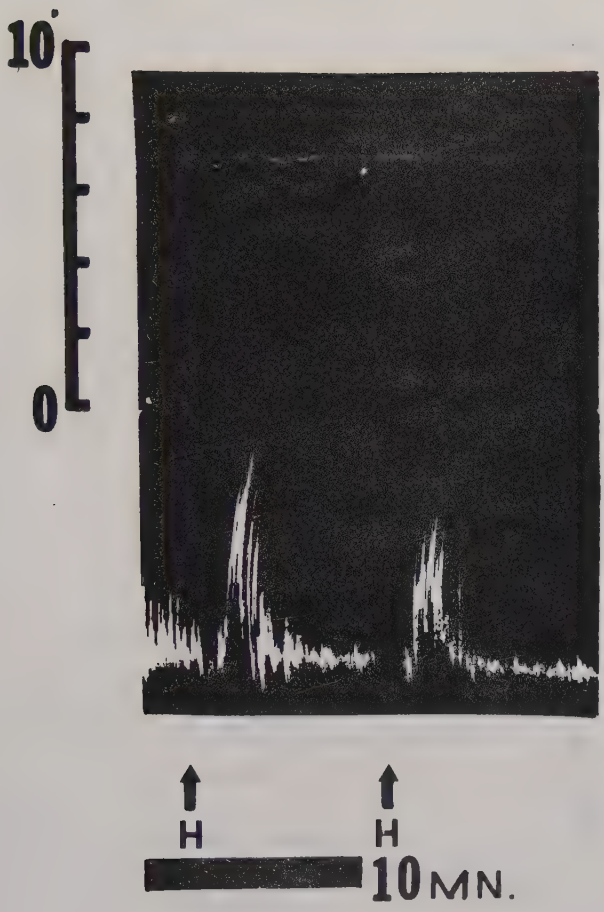


Figure 12

Effet de l'histamine sur la tension artérielle (en haut) et le tonus duodénal (en bas) d'un bloc duodéno-pancréatique perfusé à débit sanguin constant. H : injection de 200 mg d'histamine.

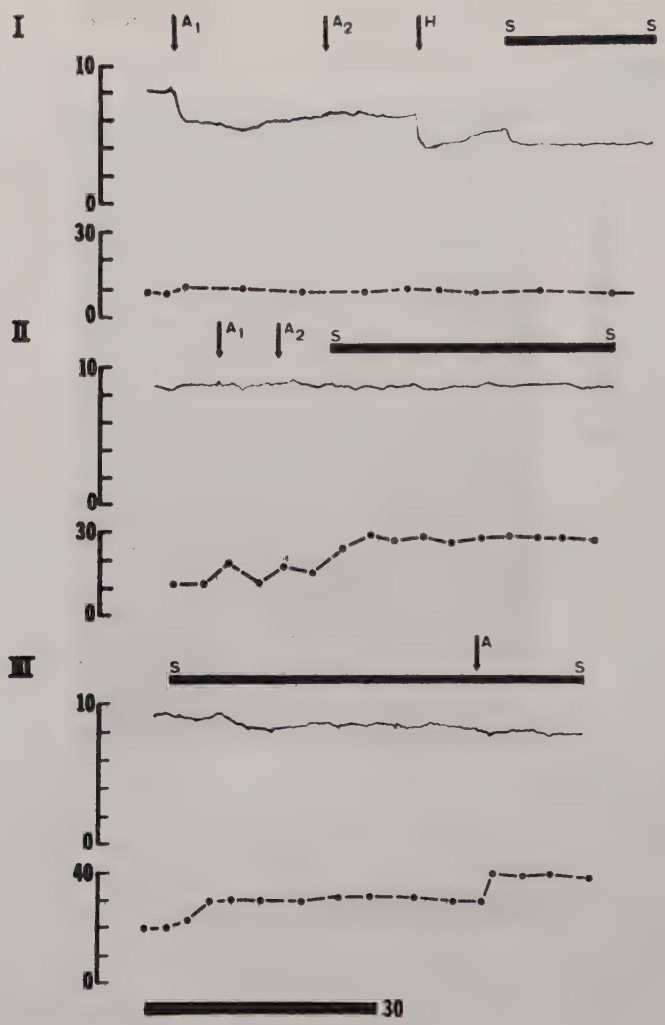


Figure 13

Effet du composé 48/80 sur le pancréas isolé.
I. Perfusion à débit sanguin constant. A1 et A2 : injections de 48/80 à la dose de 200 microg. H : injection de 200 mg d'histamine. S - S : perfusion de sécrétine. En haut : enregistrement de la tension artérielle. En bas : débit sanguin.
II. Perfusion à tension artérielle constante. Mêmes symboles.
III. Perfusion à tension artérielle constante. Mêmes symboles.

L'effet vaso-dilatateur tend à diminuer, à mesure que les injections sont répétées, sans disparaître complètement. Ce fait n'est pas dû à la tachyphylaxie, mais plutôt à ce qu'entre chaque injection les vaisseaux ne reviennent pas à l'état antérieur de leur tonus, l'amplitude de la réponse vaso-dilatatrice étant plus faible lors de l'injection suivante d'histamine (figure 12).

Le composé 48/80, injecté par voie intra-artérielle, entraîne un effet vaso-dilatateur comparable à celuide l'histamine (Figure 13). Cependant la répétition des injections entraîne un épuisement rapide et total des effets vaso-moteurs (dès la deuxième et au plus tard à la troisième injection). Ceci n'est pas dû à la tachyphylaxie, mais plutôt à l'épuisement par le 48/80 des réserves granulaires en histamine, puisque l'injection intra-artérielle d'histamine entraîne alors une vaso-dilatation. (Figures 13,I).

Les effets vaso-moteurs du 48/80 et de la sécrétine ne s'inhibent pas mutuellement : lorsque les réserves d'histamine endogène d'un pancréas au repos ont été épuisées par le 48/80, la perfusion de sécrétine conserve son effet vaso-dilatateur sur la préparation de pancréas isolé (figure 13 - II). De même, le 48/80 entraîne une franche vaso-dilatation sur un pancréas préalablement stimulé de façon prolongée, par la perfusion de sécrétine (figure 13 - III).

Ni le priméthasine, ni le maléate de mépyramine, à dosés respectivement 100 fois et 10 fois plus élevées que l'histamine ne paraissent modifier l'action vaso-motrice de cette dernière sur le pancréas, isolé ou sur le bloc duodéno-pancréatique.

2. Effets sur la motricité duodénale

L'injection intra-artérielle d'histamine ou de 48/80 entraîne une hypermotricité duodénale contemporaine de l'effet vaso-moteur. Lorsque le débit sanguin est maintenu constant, l'hypermotricité est précédée d'une phase d'hypotonie simultanée du moment où s'amorce la chute tensionnelle (Fig.12).

3. Effets sur la sécrétion pancréatique

L'action sécrétagogue de l'histamine est très variable selon l'état de stimulation du pancréas et selon l'équilibre hémodynamique.

L'histamine n'a aucune action sur la sécrétion d'un pancréas non stimulé : elle ne modifie pas la sécrétion basale. Elle ne fait apparaître aucune sécrétion lorsque la sécrétion basale n'existe pas.

Les effets de l'histamine sur la sécrétion du pancréas stimulé par la sécrétine sont étudiés seulement lorsque la sécrétion pancréatique s'est stabilisée en plateau sous l'effet de la perfusion continue de sécrétine : la comparaison est faite entre les deux périodes de 5 à 10 minutes précédant et suivant le début de l'injection d'histamine. Lorsque le débit sanguin est maintenu constant, le volume et les débits en bicarbonate, chlore et protéines ne varient pas de façon statistiquement significative. On doit cependant remarquer que dans chaque expérience il se produit une légère chute du débit des bicarbonates et une légère élévation du débit des chlores. Dans quelques cas on observe également une chute du volume sécrétoire (figure 14). Lorsque la pression artérielle est maintenue constante par un ajustement artériel, on observe une élévation de tous les paramètres,

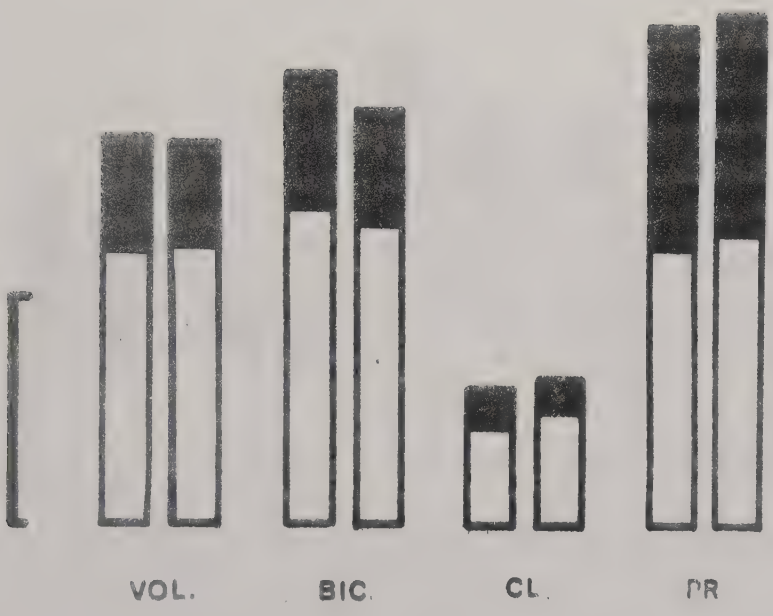


Figure 14

Effet de l'histamine sur la sécrétion du pancréas isolé stimulé par la sécrétine et dont le débit sanguin est maintenu constant. L'échelle équivaut à 0,5 ml/min de suc (volume), 50 micor Eq/min de bicarbonate (Bic) et de chlorse (cl) et 1 mgr/ min de protéines (PR) Colonne de gauche : avant histamine. Colonne de droite: après histamine. En noir : $\pm$ 2 écarts types autour de la moyenne.

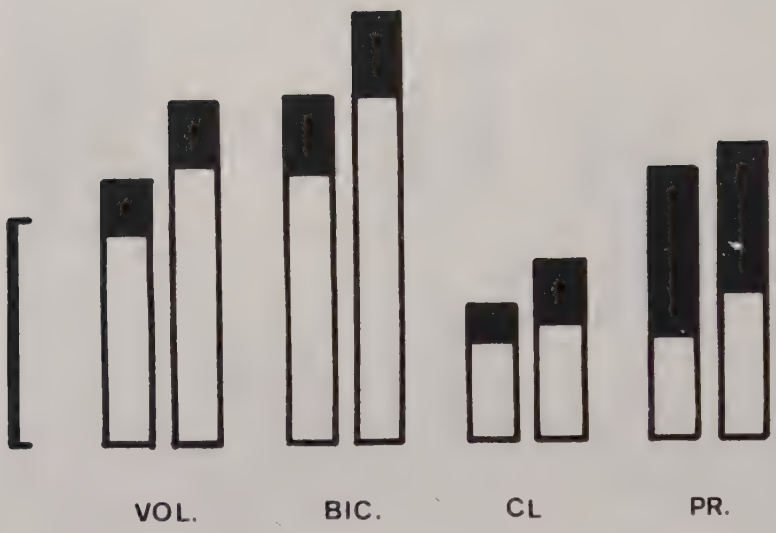


Figure 15

Effet de l'histamine sur la sécrétion du pancréas isolé stimulé par la sécrétine et dont la tension artérielle est maintenue constante. Même échelle et même symboles que pour la figure précédente.

mais seule l'élévation du volume et du débit des bicarbonates est statistiquement significative. L'élévation du débit des chlores ne l'est pas. Le débit des protéines (ou de l'amylase) ne varie pas de façon notable (figure 15). Les effets sont observés aussi bien sur le bloc duodéno-pancréatique que sur le pancréas isolé.

Les effets du composé 48/80 sur la sécrétion pancréatique reproduisent les effets de l'injection d'histamine. Le volume et le débit des bicarbonates sont accrus par le composé 48/80 seulement lorsque la tension artérielle est maintenue constante sur un pancréas stimulé par la sécrétine. L'effet est nul sur le pancréas au repos et sur un pancréas stimulé dont le débit sanguin est maintenu constant.

D - DISCUSSION

Le métabolisme de l'histamine et son action sur son effecteur varient en fonction des conditions biochimiques du milieu. Ils peuvent être également modifiés par l'hémolyse (116,117,118). L'homéostasie d'une préparation telle que celle utilisée dans ce travail doit donc être étroitement contrôlée. D'autre part, l'héparine est un inhibiteur de plusieurs peptides biologiques et également de l'histamine (9). Ceci explique qu'au dessous de 50 microgrammes aucun effet n'ai été observé.

Dans notre préparation expérimentale, l'injection d'histamine est suivie d'un effet sécrétoire seulement lorsque deux conditions sont réunies :

a) - Le pancréas est préalablement stimulé,

b) - La tension artérielle est maintenue constante.

L'absence d'action sécrétoire de l'histamine sur un pancréas au repos montre que l'histamine n'a aucun pouvoir sur la libération de sécrétine par le duodénum et qu'il n'a sur le pancréas qu'un effet de potentialisation de la sécrétine, confirmant ainsi des travaux antérieurs (23) (112).

L'absence d'effet sécrétoire de l'histamine sur un pancréas stimulé par la sécrétine dont le débit sanguin est maintenu constant, montre que la potentialisation de la sécrétine ne s'effectue pas par une action directe sur les cellules sécrétoires du pancréas, contrairement à l'hypothèse de Tankel et Coll. (114). La diminution du débit des bicarbonates et l'élévation du débit des chlores parfois observées dans ces conditions peut être rapportée à un accroissement des échanges à travers l'épithélium des canaux.

Le fait que l'action sécrétoire de l'histamine sur le pancréas stimulé par la sécrétine ne s'exerce que lorsque la tension artérielle est maintenue constante montre que cet effet ne s'exerce qu'à travers l'augmentation de débit sanguin donc finalement l'augmentation de la stimulation sécrétinique provoquée par l'histamine dans ces conditions, comme l'ont suggéré Brown et Coll.(23) Cette interprétation est encore renforcée par le fait que cet effet potentialisateur n'est pas inhibé par les antihistaminiques dans la mesure où ces derniers n'inhibent pas la réponse vasomotrice à l'histamine.

In vivo, les deux conditions nécessaires à la

potentialisation sont réunies pendant la digestion d'un repas. Il est donc à priori logique de faire jouer à l'histamine un rôle régulateur de la micro-circulation, selon la conception de Schayer (10()(106). Cependant, si la répartition de l'histamine dans le tube digestif, et en particulier dans l'estomac, est bien connue (39)(56) (67), les études sur le pancréas sont rares et ont surtout porté sur le pancréas endocrine (29)(30). Il semble toutefois que le pancréas exocrine, et en particulier l'épithélium des canaux, ne soit pas dépourvu en matériel entéro-chromaffine. Notre travail montre que,sous l'action du composé 48/80, la libération de la réserve endogène d'histamine (44)(82)(93) est capable de provoquer tous les effets observés à la suite d'une injection d'histamine exogène.

Cependant la vaso-dilatation "fonctionnelle" induite par la sécrétine ne paraît pas faire intervenir la libération des réserves endogènes d'histamine puisque d'une part l'épuisement préalable de ces réserves n'empêche pas la vaso-dilatation de se produire et puisque d'autre part la perfusion, même prolongée par la sécrétine, ne mobilise pas les réserves endogènes d'histamine.

CONCLUSION

L'étude de la perfusion du pancréas exocrine montre l'intérêt de la méthode pour individualiser les phénomènes intervenant au niveau de cet organe. Elle permet de vérifier l'existence de corrélations entre les conditions d'irrigation sanguine et la sécrétion pancréatique externe, en particulier :

- qu'une modification du débit sanguin est toujours suivie d'une variation quantitative dans la réponse sécrétoire à la sécrétine,

- que la sécrétine potentialise les effets de l'histamine.

D'une façon plus générale, ce travail confirme l'importance du facteur vaso-moteur dans la réponse du pancréas à une stimulation et invite à tenir compte des paramètres hémodynamiques dans toute étude, n'importe laquelle, des interrelations des hormones du bloc gastro-duodéno-pancréatique.

REFERENCES

1 - ACOSTA J.M., GALLI O.R., WEINSCHELBAUM E., PONS J.E.,KAKISU E.S.
Homotransplante de pancréas canino
Prensa Med.Argent.1969,56,904-906.

2 - ALEATICI S.
Etude expérimentale de l'oxygénation par aérosol de peroxyde d'Hydrogène.
Lyon chir.1959,55,352.

3 - ANDERSON M.C. Discussion de l'article de Eicheter et Schenk (31): Hemodynamics of pancreatic secretion.
Arch.Surg.1966,93,200-207.

4 - ANDERSON E., LONG J.A.
The effet of hyperglycémia in insulin secretion as determined with the isolated rat pancreas in perfusion apparatus.
Endocrinology 1947,40,92-97.

5 - ANREP G.U.
The influence of the vagus in pancreatic secretion
J.Physiol.(Lon) 1916,50,245.

6 - AUKLAND K., BOWER B.F.,BERLINER R.N.
Measurement ot local blood fow with hydrogen gas
Circulation Res. 1964,14,164-187.

7 - AUNE S. SEMB L.S.
The effect of secretin and pancreozymin on pancreatic blood flow in the conscious and anesthized dog, Acta Physiol.Scand.,1969,76,406-414.

8 - BABKIN B.P., STARLING E.H.
A method For the study of the perfused pancreas
J.Physiol.(Lond) 1926,61,245-247.

9 - BACK N. and STEGER R.
Effect of heparin on the kinin-forming activity
of trypsin plasmin, and various kallikreins.
Proc.Soc.Expe.Biol.and Med.1970,133,740-743.

10- BARLOW T.E.GREENWELL J.R.,HARPER A.A.,SCRATCHERD T.,
The effect of adrenaline and noradrenaline on the
blood flow, electrical conductance and external
secretion of the pancreas. J.Physiol.(Lond)1965,
118,9-10 P.

11- BARLOW J.E., GREENWELL J.R.,SCRATCHERD T.
Relationship of pancreatic blood Flow and pancreatic
secretion.Colloque Européen du Pancréas,Marseille
28 et 29 avril 1967. Résumé dans : Arch.Franc.
Mal.Appart.Dig.1967,56,993.

12- BAYLISS W.M.,STARLING E.H.
The mechanism of pancreatic secretion
J.Physiol.(Lond) 1902,28,325.

13- BEILENSON S.,SCHACHTER M.,SMAJE L.H.Secrétion of
kallikrein and its role in vasodilatation in the
submaxillary gland J.Physiol.1968,199,303-317.

14- BELZER F.O.
Etiology of rising perfusion pressure in isolated
organ perfusion Ann.Surg 1968,168,382-391.

15- BEN ARI G.,RUDICK J.,KARK A.E.,DREILING D.A.
Ann.Surg.1969,170,747-752.

16 - BENNET A.L.,STILL E.U.
A study of the relation of pancreatic duct pressure to the rate of blood flow through the pancreas. Am.J.Physiol.1933,106,454-459.

17 - BERNARD CL.
De l'influence de deux ordres de nerfs qui déterminent les variations de couleur du sang veineux dans les organes glandulaires.
C.r.Acad.Sci.-Paris- 1858,47,245-253.

18 - BERNSTEIN N.O.
ZÜr Physiologie der Bauchspeicheladsonderung
Arch. a.d.physiol.Anst.Leipz 1870,4,1.Cité par Tankel et Hollander (86).

19 - BLANC
L'oxygénation artificielle par procédés chimiques
Thèse Med.Paris 1950.

20 - BOTTIN J.
Contribution à l'étude de l'anatomie des canaux excréteurs du pancréas chez le chien.
C.R.Soc.Biol.(Paris) 1934,117,825-827.

21 - BOURSE R.,VAYSSEN et AUGIER D.
Dosage automatique de l'amylase dans le liquide duodénal.
Rev.Méd.Toulouse, 1970,6,89-94.

22 - BRODIE T.G.
The perfusion of surviving organs.
J.Physiol.(Lond)1903,29,266-275.

23 - BROWN J.C., HARPER A.A., et SCHATCHERD T.
Potentiation of secretin stimulation of the pancréas.

24 - BURGEN A.S.,EMMELIN N.
Physiology of the salivary glands
lowe,Williams and Wilkin,Baltimore,1961,
p.121-139.

25 - BURTON -OPITZ R.
A method to demontrate the changes in the vascularity of the submaxillary gland on stimulation of the secretory nerves.
J.Physiol.(Lond) 1903,30,132-142.

26 - CASE R.M., HARPER A.A.,SCRATCHERD T.
Water and electrolyte secretion by the perfused pancreas of the cat.
J.Physiol.(Lond)1968,196,133-149.

27 - CASE R.M., HARPER A.A.,SCRATCHERD T.
The isolated saline perfused cat pancreas.
J.Physiol.(Lond) 1966,187,32.

28 - CASE R.M.,SCRATCHERD T.,WYNNE R.D.A.
The origin and secretion of pancreatic Juice bicarbonate.
J.Physiol.(Lond)-1970,210,1-15.

29 - CEGRELL L.
Mono-amine-containing cells in the fetal and new born guinea pig pancreas.
Life Sci.1967,6,1647 - 1652.

30 - CEGRELL L.
The occurence of biogenic mono-amines in the mammalian endocrine pancreas.
Acta physiol.Scand. 1968.Supplt.314.

31 - CHARIOT J.,ROZE C., et SOUCHARD M.
Dosage simultané des protides totaux et de l'amylase sur des micro-échantillons de suc pancréatique de rat.

Symposium Technicon Européen: Automation en chimie analytique. Paris, 1966, 383-387.

32 - CHRISTO DOULO POULOS J.P., JACOBS W.H., KLOTZ A.P.
Action of secretion on pancreatic secretion.
Am.J.Physiol 1961, 201, 1020.

33 - CONDON R.E. CHAPMAN N.P. NYHUS L.M. MARKINGS H.N.
The initiale phase of vasocontriction in the isolated perfused liver.
2ème Congrès Mondial de Gastroentérologie
Munich 1962, volume 3.

34 - CURRY D.L., BENNET L.L., GRODSKY G.M.
Requirement for calcium ion in insulin secretion by the perfused rat pancreas.
Am.J.Physiol. 1968, 214, 174-178.

35 - DALE H.H., SCHUSTER
J.Physiol.(Lond) 1926, 64, 356.

36 - DELANEY J.P., CUSTER J.
Gastro intestinal blood flow in the dog
Circulation Res. 1965, 17, 394-402.

37 - DELANEY J.P., GRIM E.
Influence of hormones and drugs on pancreatic lood flow.
Am.J.Physiol. 1966, 211, 1398 - 1402.

38 - DEUXIEME COLLOQUE EUROPEEN DU PANCREAS
Marseille 28-29 avril 1967.
Résumé dans :
Arch.Franc.Mal.Appar.Dig. 1967, 56, n°10. 993.

39 - DOUGLAS W.W., FELDHERG W.,PATON W.D. et SCHACHTER M.
Distribution of histamine ans subtance P in the wall of the dog's digestive tract.
J.Physiol.1951,115,163-176.

40 - DUKE H.N., VANE J.R. an adverse effect of polyvinylchloride, tubing used in E.C.C. LANCET ii: 21,1968.

41 - EICHELTER P.,SCHENK W.G.
Hemodynamics of pancreatic secretion
Arch.Surg.1966,93,200-207.

42 - ENJALBERT A.,ESCHAPASSE H.MATHE J.,GRAULLE A.
L'Oxygénateur de Kay-Gross.
Presse Med.,1959,46,1715.

43 - FRANCOIS-FRANCK, HALLION L.
Recherches sur l'innervation vaso motrice du pancréas. C.R. Soc.Biol (Paris)1912,3,561.

44 - FELDHERG W. et TALESMIK J.
Reduction of tissue histamine by compound 48/80
J.Physiol. (Lond) 1953,550-568,120.

45 - GAYET R.,GUILLAUMIE M.
Les réactions vasomotrices du pancréas étudiées par la mesure des débits sanguins.
C.R.séanc.Soc.Biol.(Paris) 1930,103, 1106-1110.

46 - GAYET R.,GUILLAUMIE M.
Les relations quantitatives réciproques de la sécrétion du suc pancréatique et du débit sanguin.
C.R.Soc.Biol.(Paris) 1930,103,1216-119.

47 - GAYET R.,GUILLAUMIE M.
Présentation d'un hémorhéomètre constitué avec des segments vasculaires.
C.R.S.Soc.Biol.(Paris) 1930,103,1102-1106.

48 - GAYET R., GUILLAUMIE M.
Effets des stimulations vagales et sécrétiniques sur les variations du volume du pancréas.
C.R. Soc.Biol.(Paris) 1933,112,1064.

49 - GOLDSTEIN B.
Zür physiologie der isolierten pankréas
Ges.exp.Med.1928,61,694-699.

50 - GOODHEAD B. HIMAL H.S.,ZANB LOWICZ J.
Relationship between pancreatic secretion and pancreatic blood Flow.
Gut 1970,11,62-68.

51 - GOTTLIEB R.
Beitrage Zür Physiologie und pharmakologie der pancreassecretion.Arch.Exper.Path.u.Pharmakol. 1894,33,261.

52 - GREEP J.M.
Patho-physiology of the perfused isolated pancreas. 2ème Congrès Société Europ.Chirurgie. Exptl.Louvain 1967.

53 - GRENIER J.F.,GILLET M.,WONG P., KACHELHOFFER S, BARTH A.M., RANDRIANARIVO P. STOEBNER P. WEISS A.G.
Circulation extra-corporelle du massif duodéno-pancréatique chez le chien.
C.R.Séance Soc.Biol.(Paris) 1968,162,766-770.

54 - GRIM E.
The flow of blood in the mesenterie vessels
Handbook of physiology: circulation sect.II, vol.2. Edité par W.F. Hamitton et P.DOW.
Am.Physiol.Soc.WASHINGTON D.C.4, 1439 -1456.

55 - GRODSKY G.M. BATTS A.A.,BENNET L.L.,VCELLA C., Mc VILLIAMS N.B., SMITH D.F.
Effects of carbohydrates on secretion of insulin From isolated rat pancreas.
Am.J.Physiol.1963,205,638.

56 - HAKANSON R.
New aspects of the formation and function of histamine,5-hydroxytryptamine and dopamine in gastric mucosa.
Acta Physiol.Scand.1970 -Supplt 340.

57 - HARPER A.A.,SANKEY A. et SCRATCHERD T.
The effect of adrenaline, noradrenaline and histamine on the electrical conductivity of the pancreas.
J.Physiol.(Lond.) 1964,170,32-33.

58 - HEIDENHAIN R.
Beiträge Zür kenntniss der Pankreas
Arch.Ges.Physiol.1875,10,557.

59 - HENAIKSEN F.W.,WORNING H.
The interaction of secretion and pancreozymin on the external pancreatic secretion in Dogs.
Acta physiol.scand.1967,70,241-249.

60 - HERMAN H. et HATET T.
Action combinée de la sécrétine de Bayliss et Starling et de l'ésérine sur la sécrétion pancréatique.
C.R.Soc.Biol.1943,137,475-477.

61 - HERMON-TAYLOR J.
A technique for perfusion of the isolated canine pancreas responses to secretin and gastrin.
Gastro-enterology 1968,55,488-501.

62 - HICKSON J.C.
The secretory and vascular response to nervous and hormonal stimulation in the pancreas of the pig.
J.Physiol.(Lond.) 1970,206,299-322.

63 - HILTON S.M., JONES M.
Plasma kinin and functional vasodilatation in the pancreas.
J.Physiol.(Lond.) 1963,35-36 p.

64 - HILTON S.M.,JONES M.
The role of plasma kinin in fuctional vasodilatation in the pancreas.
J.Physiol.(Lond).1968,195,521-533.

65 - HOLTON P., JONES M.
Some observations on changes in the blood content of the cat's pancreas during activity.
J.Physiol.(Lond.) 1960,150,479-486.

66 - HUBEL K.A.
In vitro rabbit pancreas : effect of temperature on HCO3 - pCO2, pH, and flow.
Am.J.Physiol.1967,212,101-103.

67 - KIM K.S., BACKUS B., HARRIS M. et ROURKE P.
Distribution of diamine oxidase and imidazole.
N = methyltransferase along the gastrointestinal tract.
Camp.Biochem.Physiol.1969,31,137-145.

68 - ICHIKAWA A.
Fine structure changes in response to hormonal stimulation of the perfused canine pancreas.
J.Cell.Biol.1965,24,369-385.

69 - JACOBSON E.D.
Secretion and blood Flow in the gastro-intestinal tract. Handbook of Physiology.Alimentary Canal,vol.2, section 6, Amer.Physiol.Soc.Publ. (Washington D.C.) p.1043-1062.

70 - JOCHIM K.E.
Cité par Reverchon F.(97)
Electromagnetic Flow meter
Methods in Medical Research 1948,1108.

71 - JONES M.
The effect of secretin on pancreatic blood Flow.
J.Physiol.(Lond.) 1960,151,49-50 P.

72 - JORPES J.E., MUTT V.
Gastro intestinal, hormones, secretin and cholecystokimie. In : Ciba Foundation Symp. On the Exocrine Pancreas. Edit.Churchill. (Londres) 1962, 150 p.

73 - KESTENS P.J., HAXHE J.J.
Perfusion hépatique in vivo chez le chien.
Rev.Med.chir.Mal.Foie 1961,36,283-292.

74 - KNOWLTON F.P., STARLING L.H.
The influence of variations in temperature and blood - pressure on the performance of the isolated mammalian heart.
J.Physiol.(Lond.) 1912,44,206.

75 - KUHNE W, LEA A.S.
Beobachtungen über die absonderung des Pankreas. Unter suchungen Physiolog. Inst. Univ. Heidelberg - 1882, 2, 448.

76 - KUZNETSOVA E.K.
Characteristics of blood supply of the pancreas during different phases of its activity.
Fed.proc.1963, 22, 99-104.

77 - LEWIS G.P.
Plasma kinin Forming enzymes in body fluid and tissues. J.Physiol.(Lond.) 1959,147,458-468.

78 - LINGREN P.
An improved method for drop recording of arterial or venous blood flow.
Acta.Physiol.Scand.1958,42,5 - 11.

79 - LONG J.A.
Pulsating perfusing apparatus,
Science 1946,103,170.

80 - LOWRY O.H., ROSEBROUGH N.J., FARR A.L. et RANDALL R.J.
Protein measurement with the Folin phenol reagent.
J.Biol.Chem.1951,193,265-275.

81 - LUDWIG C., SCHMIDT,
Leipzig Ber. 1868, 20,12.

82 - MAC INTOSH F.C. et PATON W.D.M.
The liberation of histamine by certain organic bases.
J.Physiol.(Lond.) 1949,109,190-219.

83 - MACKOWIAK R.,HORN J., MASAITIS D., FRIEDMANN M.H.
Mesenteric and systemic vascular responses to pancreotrophic agents.
Fed.proc.1968,27,582.

84 - MALTESOS C., WATSON R.S.
Durchbluntung und sekretion des pankreas beilhumoraler Anregung.
Arc.ges.Physiol.1939,241,516 - 523.

85 - MATHE J.
Contribution à l'étude de la C.E.C.
Thèse Doct.Méd.Toulouse 1959 n°89.I.

86 - MAY.O.
The relationship of blood supply to secretion with special reference to the pancreas.
J.Physiol.(Lond.) 1904,30,400.

87 - MEHNERT H., SCHAFER G., KACIAMPETSOS G., STUHEFAUTHD, ENGELHARDT W.
Die insulin sekretion des pankreas bie extra-corpsoraler perfusi durch strömunngen der bauchspeicheleröse mit peristoin, glucose, carbutamid and biguaniden.
Klin.wschr.,1962,22,1146.

88 - NARDI G.L., GREEP J.M., CHAMBERS D.A., Mc GRAE C., SKINNER D.E.
Perfusion du pancréas isolé chez le chien.
Lyon chir.1964,60,182-186.

89 - NARDI C.L., GREEP J.M., CHAMBERS D.A.,Mc GRAE C. SKINNER D.B. - Physiologic peregrination in Pancreatic perfusion.Ann.Surg.1963,150,830-839.

90 - NIELSEN S.W.BISHOP E.J.
The duct system of the cacine pancreas
Ann.J.vet Res.1954,15,266-271.

91 - PAPP M.,VARGA B.,ACS Z.
Parmacological effects on pancreatic blood Flow.
Arch.int.Pharmacodyn 1966,161,61-67.

92 - PATTERSON S.W., STARLING E.H.
On the mechanical factors which determine the output of the ventricles.
J.Physiol.(Lond.)1914,48,357.

93 - PATON W.D.M. and SCHACHTER M.
Compound 48/80: a potent histamine liberator
Brit.J.Pharmacol 1951,6,499-508.

94 - PAVLOV I.P.
Beiträge zür Physiologie der absonderungen innervatur der Bauchspeicheldruse Arch.Physiol. 1893,176.(Cité par Tankel et Hollander -111)

95 - RAO M.M., ELMSLIE R.G.
a modified technic of isolated pancratic perfusion. J.Surg.Res.1970,10,357-62.

96 - REIN H.
Die Thermostromohr
Z.Biol.1928,87,384.

97 - REVERCHON F.
Les méthodes de mesure des débits sanguins.
A propos d'un nouveau plethysmographe -
Thèse de Doct.Med.Paris 1956 n°948.

98 - RIBET A., PASCAL J.P.
Le pancréas Exocrine.
1 vol.Edit.Masson,Paris - 1968.

99 - RITCHIE H.D., HARDEASTLE J.D. HERMON TAYLOR J., MACLEAN A.D.
Isolated organ Perfusion for physiologic Studies
Digestive Discases 1971,16 n°1,81-87.

100- ROTHMANN S.S., BROOCKS E.P.
Electrolyte secretion rabbit pancreas in vitro. Am.J.Physiol.1965,208,1171-1176.

101- SADIO SYLLA
Introduction à l'étude de l'anatomie comparée, de la morphologie et de la vascularisation artérielle du pancréas de quelques mamifères.
Thèse Doct.Med.Bordeaux 1964,n°174.

102 - SAPIRSTEIN L.
Regional blood Flow by Fractional distribution of indicatiors.
Am.J.Physiol.1958,193,161-168.

103- SCHAFER G.,MEHNERT H.,KALIAMPETJOS G.,FAUST G., GRUBERE E.
Die insulinsekretion des Pankreas bei extracorporaler perfusion Klin,wschr,1962,22,1141-1145.

104 - SCHALES D. et SCHALES S.S.
A simple and accurate method for the determination of chloride in biological fluid.
J.Biol.Chem.1941,140,879-881.

105- SCHAYER R.W.
Evidence that induced histamine is an intrinsic regulator of the micro-circulatory system.
Am.J.Physiol.1962,202,66-72.

106 - SCHAYER R.W. et IVY A.C.
Release of 14 C - histamine from stomach and intestine on feeding Am.J.Physiol.1958,193, 400-402.

107 - SEVIER B.R., WHITEY J.E.
Biosynthesis of insulin by the isolated perfused dog pancreas. Diabetes 1967,16,647-651.

108 - SOLASSOL Cl., PUJOL H., SERROU B.
Perfusion du pancréas isolé, méthode de préservation en vue de la greffe.
Montpellier Chir.1968,14,409-418.

109 - SUSSMANN K.E., VAUGHAN G.D., TIMMER R.F.
An in vitro method for studing insulin secretion in the perfused isolated rat pancreas.
Metabolism,1966,15,466-476.

110 - SYMPOSIUM EXTRA CORPORAL CIRCULATION
Springfield 1958. Charles Thomas publisher.

111 - TANKEL H.I., HOLLANDER F.
The relation between pancreatic secretion and local blood flow : a review.
Gastroenterology 1957,32,633-641.

112 - TANKEL H.I., LESSER L.J., RICHMAN A. et HOLLANDER F.
A study of the pancreatic response to histamine in dogs with total gastrectomies. Gastroenterology. 1957,32,642-650.

113 - TERROUX K.G., CEKELS P.,BURGEN A S.V. oxygen consumption and blood flow in the submaxillar gland of the dog.- Can.J.Biochem.Physiol.1959,37,5-15.

114 - THOMAS J.E.
Neural regulation of pancreatic secretion
Handboock of Physiology.Alimentary Canal in, vol 2. section 6. Am. Physiol.Soc.Publ. (Washington D.C.) pp. 955-968.

115 - THURAU K.
Renal hemodynamics
Am. J.Med.1964,36,698-719.

116 - TIDBALL M.E.
Interrelations of calcium and heparine with respect to spontaneous release of histamine.
Am.J.Physiol.1967,213,407-410.

117 - TIDBALL M.E. et GHORE P.A.
Release of rabbit, platelet histamine by serum in vitro. Am.J.Physiol.1962,202, 265-267.

118 - TIDBALL M.E. et GRIM J.F.
Effect of pH, bicarbonate, and acetazolamide on active release of cellular histamine.
Am.J.Physiol.1970,218,923-928.

119 - WEAVER M.M.
Studies on the visceral vasomotor responses to intravenous injection of purified pancreatic secretion. Am.J.Physiol. 1928,85,410-411.

: Le Professeur de l'Ecole Vétérinaire rapporteur

Ruckebusch

Vu : Le Directeur de l'Ecole Vétérinaire

M. FLORIO

. Le Président de la Thèse

Ribet

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Toulouse, le 20-3-72
LE PRESIDENT
de l'UNIVERSITE PAUL SABATIER

UNIVERSITÉ PAUL SABATIER TOULOUSE

C. LATENG

TABLE DES MATIERES

Première Partie - Le pancréas isolé.....

Introduction 1

Chapitre 1 - Revue de la Littérature..... 2

A - Technique du pancréas isolé 2

1 - Historique..... 2
2 - Rappels anatomiques..... 3
3 - Technique chirurgicale..... 5
. Choix de l'espèce
. Type de préparation
. Prélèvement de l'organe
4 - Les appareils..... 7
. Les pompes
. Les oxygénateurs
. Autres appareils
5 - Les liquides de perfusion..... 12
. Milieux artificiels
. Le sang
6 - Fonctionnement..... 13
. Variables hémodynamiques
. Hémolyse
. Oxygénation
. pH

B - Valeur fonctionnelle du pancréas isolé 15

1 - Aspect macroscopique..... 15
2 - Aspect microscopique..... 16
3 - Production du suc pancréatique..... 16
4 - Consommation d'oxygène..... 17
5 - Transplantation de l'organe après perfusion..... 17

C - La mesure du débit sanguin pancréatique 18

1 - Méthodes indirectes 19
a) - variations de débit déduites des variations de la pression systémique.
b) - la pléthysmographie.
c) - la transillumination.

2 - Méthodes directes 20
a) - à circulation mixte.
b) - respectant l'intégrité du système vasculaire.

D - Sécrétion pancréatique et état de conscience de l'animal. 24

Chapitre 2 - Travaux personnels : techniques... 26

A - Collecte et conservation du sang 26
B - Prélèvement de l'organe 26
C - Technique de perfusion 27
D - Protocole expérimental 29

Deuxième partie : Corrélation entre l'hémodynamique et la sécrétion pancréatique externe 30

Chapitre 1 - Rôle de la sécrétine 31

I - INFLUENCE DE LA SECRETINE SUR LA RESISTANCE VASCULAIRE 31

A - Position du problème 31

1. Mise en évidence 31
2. La vaso motricité est-elle due à la sécrétine ? 32
3. La vasodilatation est-elle spécifique du pancréas ? 32
4. Relations dose-action, mode d'injection 33

B - Méthodes 34

C - Résultats expérimentaux 36

D - Discussions 38

Chapitre 2 - Rôle de l'histamine 55

A - Position du Problème 55

B - Méthodes 55

C - Résultats 59

. Effet sur la résistance vasculaire 59
. Effet sur la motricité duodénale 63
. Effet sur la sécrétion pancréatique..... 63

D - Discussion 66

Conclusion 69

Références bibliographiques 70